Die Hormone



Forschungsergebnisse

Therapeutische Anwendung

Inhalt

Diagnose und Therapie der hormonal bedingten Störungen basieren auf den durch klinische Beobachtung und in Tierexperimenten gewonnenen endokrinologischen Erkenntnissen. Es dürfte deshalb von Interesse sein, einen Überblick der wichtigsten Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der inneren Sekretion und der daraus gezogenen therapeutischen Konsequenzen zu erhalten. Die folgende Übersicht erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit, sie dient lediglich dem Zweck einer raschen Orientierung über das Wesentliche.

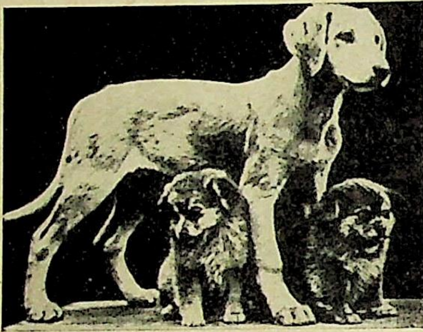
Hypophyse

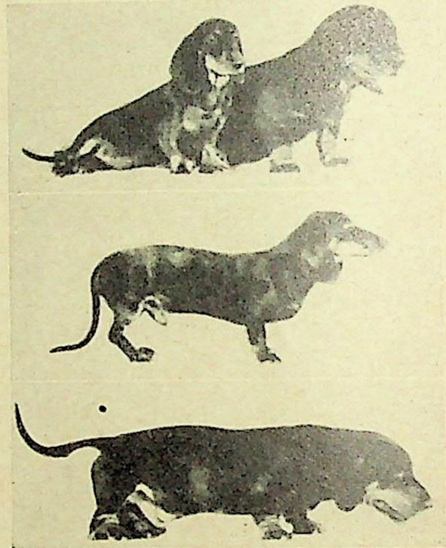
Forschungsergebnisse

1886 *macht Pierre Marie Veränderungen der Hypophyse für die Entstehung der* Akromegalie *verantwortlich.*

1901 *erkennt Fröhlich die hypophysär-mesenzephale Genese der* Dystrophia adiposogenitalis.

1909 *entfernte Bernhard Aschner bei jungen Hunden die Hypophyse und stellte einen Stillstand des Wachstums fest. Weitere Folgen der Hypophysektomie sind Offenbleiben der Epiphysenfugen (bei jungen Tieren), rauhes Haarkleid, fehlende Sexualentwicklung, niedriger Grundumsatz, Neigung zu Hypoglykämie.*





Oben: Zwei hypophysektomierte Hunde und ein unbehandeltes Tier aus dem gleichen Wurf. Nach O. Riddle.

Rechts: Akromegaler Riesenwuchs eines Dackels. Zum Vergleich Kontrolltier (oben links und Mitte). Nach H. M. Evans.

1912 *erkennt E. Frank den ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Verletzung der Hypophyse und* Diabetes insipidus.

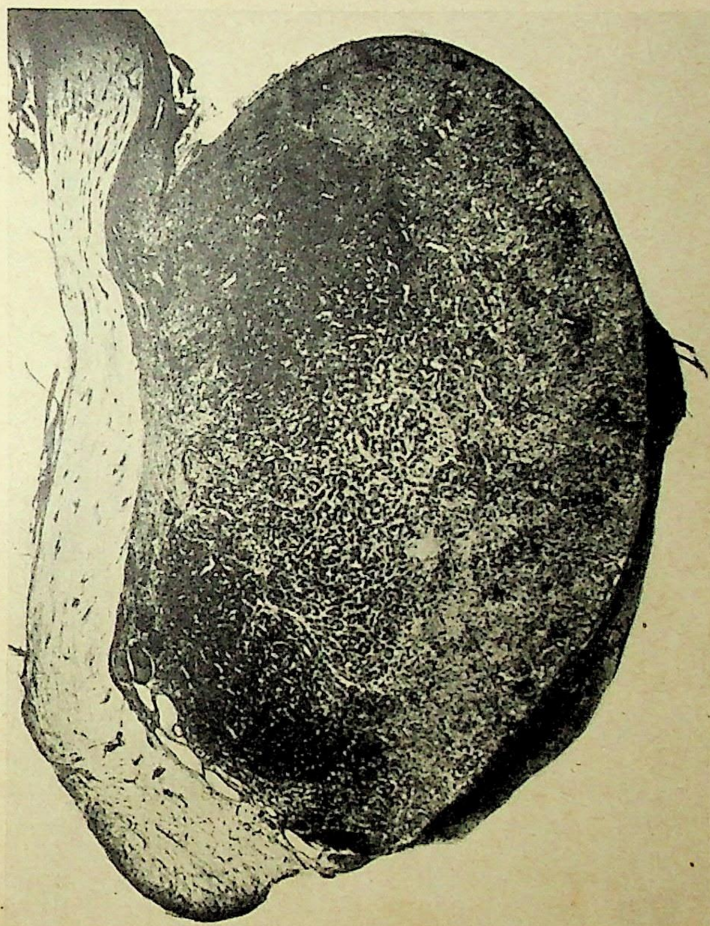
1913 *erkennt van den Velden die diuresehemmende Wirkung von Hinterlappenextrakten bei Diabetes insipidus.*

1913 *beschreibt Simmonds das Krankheitsbild der* hypophysären Ka-

Hypophyse

Therapeutische Anwendung

Hypophysäre Kachexie (Simmonds'sche Krankheit): Zufuhr von Hypophysenvorderlappenhormonen. In zahlreichen Fällen hat sich zur Hebung des Körpergewichts und zur Beseitigung der Adynamie die gleichzeitige Verabreichung von Nebennierenrindenhormon als therapeutisch wertvoll erwiesen. Neben der Hypophysenvorderlappenhormonbehandlung sollte also stets ein Ver-



Hypophyse vom Erwachsenen. Links: Hinterlappen, rechts: Vorderlappen. Nach Petersen.



Melanophorenexpansion beim Frosch nach Zufuhr von Hypophysenzwischenlappenhormon. Links: unbehandeltes Tier.

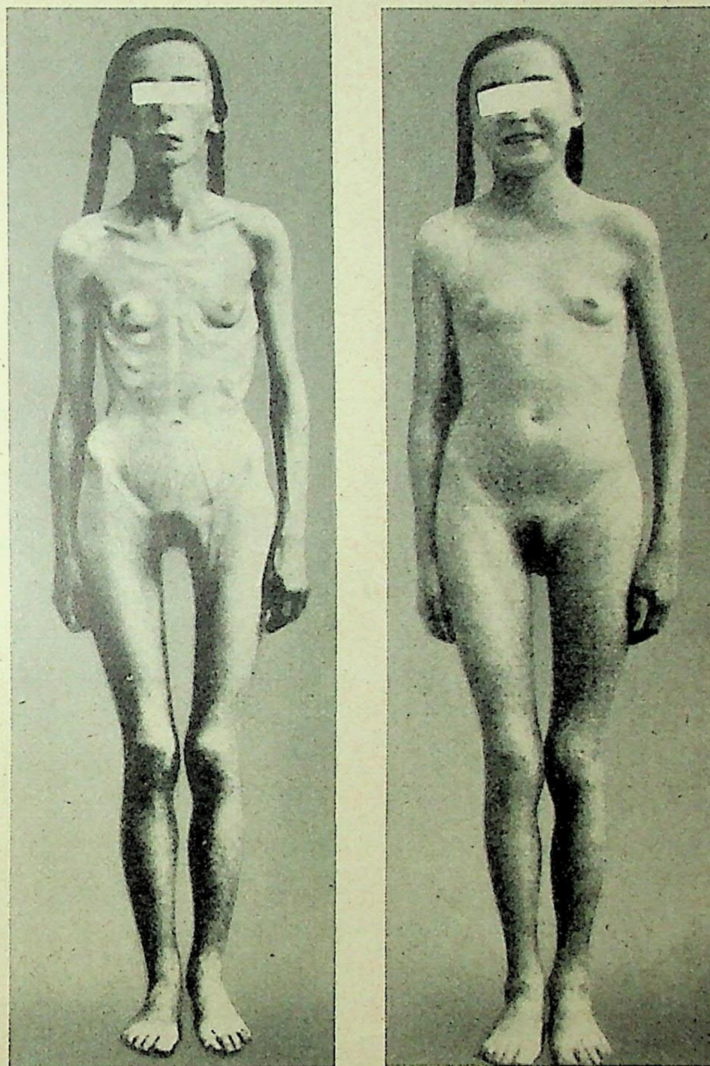
chexie, *die er auf den Schwund des Hypophysenvorderlappens zurückführt.*

1921 fanden Long und Evans das Wachstumshormon,

1927 Aschheim und Zondek die gonadotropen Hormone (Follikelreifungshormon, Luteinisierungshormon). Weitere Hormone des Hypophysenvorderlappens: Thyreotropes-Hormon, kortikotropes Hormon, parathyreotropes Hormon, pankreatropes Hormon, thymotropes Hormon, Prolactin, Kohlehydratstoffwechselhormone, Fettstoffwechselhormone,

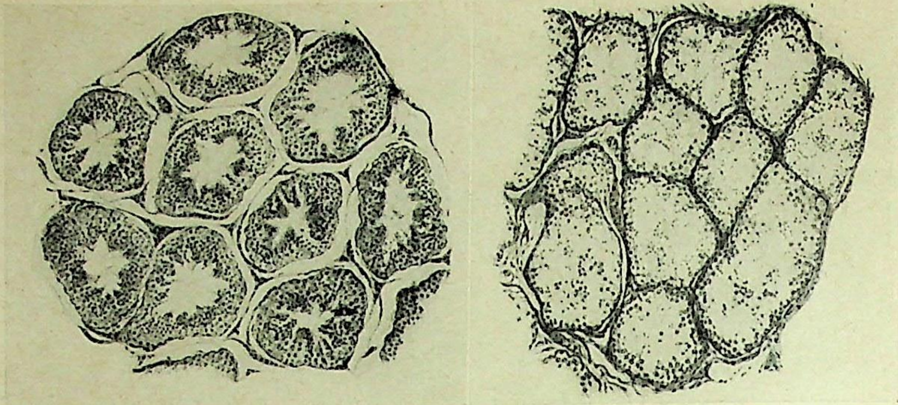
Therapeutische Anwendung

such mit *Percorten* gemacht werden. Das gleiche gilt für die männlichen bzw. weiblichen Sexualhormone *(Perandren, Ovocyclin, Lutocyclin)*, wenn eine Hypofunktion der Keimdrüsen anzunehmen ist; vor allem in Fällen, in denen eine Amenorrhoe oder Hypomenorrhoe auf die Vorderlappentherapie nicht anspricht, ist *Ovocyclin* indiziert. Auch Schilddrüsenpräparate sind mit Erfolg



14jähriges Mädchen mit Simmonds'scher Krankheit vor Behandlung (links) und nach kombinierter Behandlung mit Hypophysen- und Nebennierenrindenhormon (rechts). Nach Günther Straube.

Forschungsergebnisse



Mikroskopischer Schnitt durch den Hoden eines normalen Hundes (links) und eines hypophysektomierten Hundes (rechts).

Eiweißstoffwechselhormon. Hormone des Zwischenlappens: Pigmenthormone. Hormone des Hinterlappens: Oxytocin, Vasopressin, Adiuretin.

1932 *wird von Cushing das nach ihm benannte Krankheitsbild als Folge eines basophilen Adenoms der Hypophyse beschrieben* (hypophysärer Basophilismus).

Zwischen Hypophyse und Keimdrüsen bestehen enge wechselseitige Beziehungen.

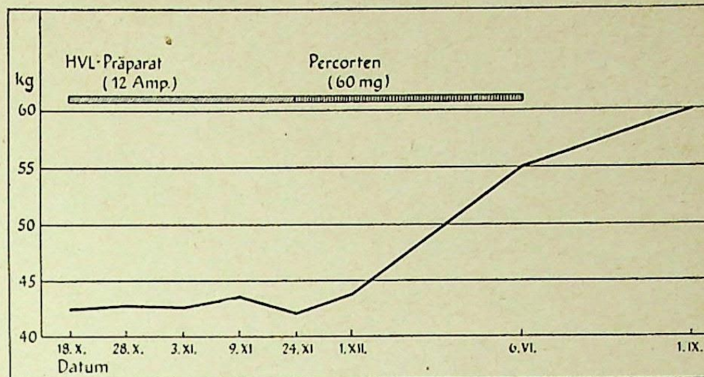
1934 *faßt Butenandt auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden die experimentellen Ergebnisse wie folgt zusammen:*

1. Entfernt man bei infantilen Tieren den Hypophysenvorderlappen, so kommen sie nicht zur geschlechtlichen Entwicklung.

2. Entfernt man bei geschlechtsreifen Tieren den Hypophysenvorderlappen, so hören Spermaproduktion, Eireifung und Brunstzyklen auf. Im Ovarium vorhandene Follikel atresieren, neue Corpora lutea werden nicht mehr gebildet, die bereits vorhandenen bleiben einige Zeit erhalten; allmählich beobachtet man völlige Atrophie der Genitalorgane und der Anhangsdrüsen des Genitaltrakts.

3. Implantation von Hypophysenvorderlappen bewirkt a: am vorder-

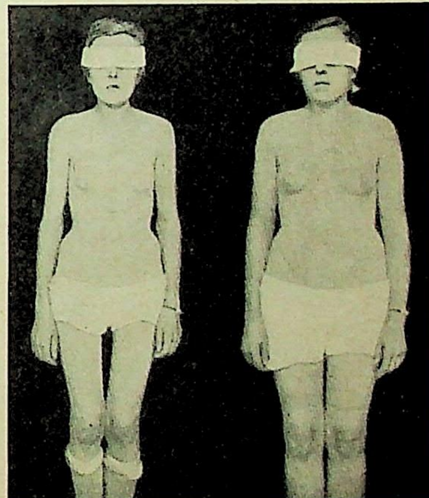
Wirkung des Percorten in einem Falle von hypophysärer Magerkeit, die im Anschluß an ein psychisches Trauma aufgetreten war. Nach Nicola Markoff.



Therapeutische Anwendung

angewendet worden, wenn das Krankheitsbild von einer Unterfunktion dieser Drüse beherrscht war. Neben der Hormonbehandlung ist die Ernährungstherapie besonders wichtig. Bei psychisch bedingten Fällen kann außerdem Psychotherapie als Ergänzung der Hormontherapie erfolgreich sein.

Markoff (1941) behandelte 8 Fälle von endokriner Magerkeit, die er als hypophysär bedingt ansieht, mit *Percorten* und erreichte schon mit 50–60 mg günstige Resultate (Gewichtsanstieg zur Norm, Verschwinden der Adynamie, der bräunlichen Pigmentierung und der Behaarungsanomalien, Normalisierung des Blutdrucks, Änderung der Blutzuckerbelastungskurve). Auch in einem Falle von hypophysärer Magerkeit, die im Anschluß an ein psychisches Trauma auftrat, erreichte der Autor durch Zufuhr von *Percorten* einen andauernden Gewichtsanstieg, wäh-



20jähriges Mädchen mit endokriner Magerkeit, die hypophysär bedingt ist. Vor der Behandlung (links) und nach der Behandlung mit insgesamt 50 mg Percorten (rechts). Nach Nicola Markoff.



Genitalien einer infantilen Maus. Links: unbehandelt, rechts: nach Implantation eines Stückchens Hypophysenvorderlappen.

lappen-hypophysektomierten Tier weitgehende Behebung der am Genitaltrakt aufgetretenen Ausfallserscheinungen für die Dauer der Implantationsbehandlung, b: am infantilen Tier Vergrößerung der Ovarien, Follikel- und Corpora-lutea-Bildung beim weiblichen Tier, Vergrößerung der Anhangsdrüsen beim männlichen Tier.

4. An kastrierten Tieren ist durch Implantation von Hypophysenvorderlappen keinerlei Wirkung zu erzielen. Die Keimdrüsen erfüllen also ihre normale Aufgabe unter der Einwirkung gonadotroper Faktoren des Hypophysenvorderlappens, alle Veränderungen an den übrigen Geschlechtsorganen werden von ihnen sekundär induziert.

Umgekehrt hemmen die Sexualhormone die Produktion des Wachstumshormons im Hypophysenvorderlappen. Darauf ist die Tatsache zurückzuführen, daß Kastration vor der Pubertät verspäteten Epiphysenschluß und dadurch verlängertes Wachstum der langen Röhrenknochen bewirkt.

1936 beginnen planmäßige Forschungsarbeiten in den Laboratorien der Ciba auf dem Gebiete der Hypophysenhormone.

rend Hypophysenvorderlappenpräparate ohne Einfluß blieben. In einem anderen Fall stieg das Gewicht nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappenpräparaten nur leicht an, während die *Percorten*-Behandlung zu einem «gewaltigen Gewichtsanstieg» führte.

Therapeutische Anwendung

Hypophysärer Zwergwuchs: Bei Hypophysentumor ist Röntgenbestrahlung indiziert. In sonstigen Fällen kommt die Hormontherapie in Betracht. Mit Wachstumshormon läßt sich die Störung in zahlreichen Fällen beheben (nur per injectionem, weil Wachstumshormon oral unwirksam ist). Die Therapie mit Hypophysenhormon kann durch Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten oder Nebennierenrindenhormon *(Percorten)* unterstützt werden.

Akromegalie: Röntgenbestrahlung ist die Therapie der Wahl. In bedrohlichen Fällen kommt die Operation in Betracht. Hormontherapie: Zur Behebung von Sexualstörungen empfiehlt sich die Zufuhr von gonadotropem Hormon und von Sexualhormonen.

Cushing'sche Krankheit (hypophysärer Basophilismus): In einzelnen Fällen ist die Röntgenbestrahlung der Hypophyse erfolgreich gewesen. Dunn erreichte in 11 Fällen von Cushing'scher Krankheit durch Zufuhr von weiblichen Sexualhormonen (Follikelhormon, Corpus-luteum-Hormon) beachtenswerte therapeutische Erfolge (Eintritt der Menstruation, Rückgang der Fettsucht, Absinken des Blutdrucks).

Dystrophia adiposogenitalis: Bei Tumor kommt Röntgenbestrahlung oder Operation in Betracht. Hormontherapie: Zufuhr von Vorderlappenhormon ist gelegentlich erfolgreich. Sie kann durch Behandlung mit Sexualhormonen und bei erniedrigtem Grundumsatz mit Schilddrüsenpräparaten wirksam unterstützt werden. Auch Thymusbestrahlung wird empfohlen.

Diabetes insipidus: Die Therapie mit Hinterlappenpräparaten ist in zahlreichen Fällen erfolgreich. Wenn Sexualstörungen vorliegen, sind außerdem Sexualhormone indiziert. Auch durch Insulin kann die Krankheit günstig beeinflußt werden.

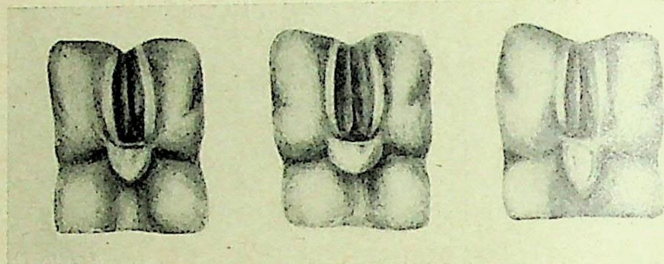
Zirbeldrüse

Forschungsergebnisse

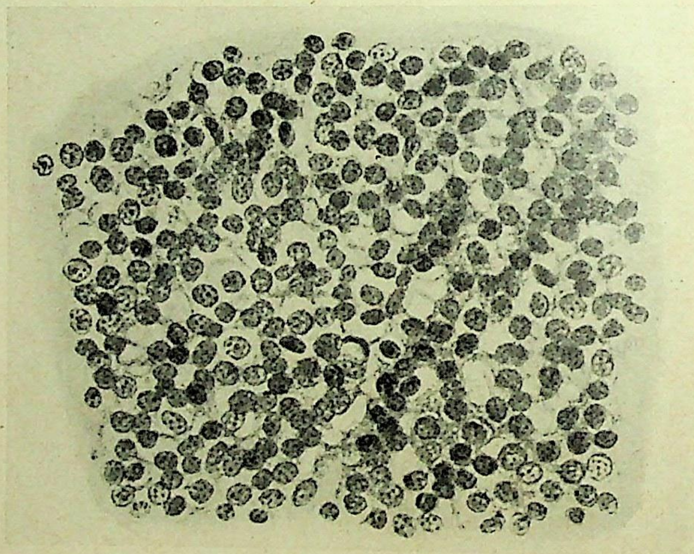
1909 *führt Frankl-Hochwart bestimmte Formen von* Pubertas praecox *auf den Ausfall der Zirbeldrüsenfunktion zurück.*

1912 *exstirpierte Foà bei jungen Hähnen die Zirbeldrüse und stellte als Folge sexuelle Frühreife fest. Fälle von Tumoren der Zirbeldrüse mit Erscheinungen der sexuellen Frühreife beim Menschen wurden von verschiedenen Autoren mitgeteilt. Tierexperimente und klinische Beobachtungen sprechen für das Bestehen wechselseitiger Beziehungen zwischen Zirbeldrüse und Keimdrüsen.*

Zirbeldrüse einer kastrierten (links), einer graviden (Mitte) und einer virginellen Katze (rechts). Tiere von gleichem Wurf.



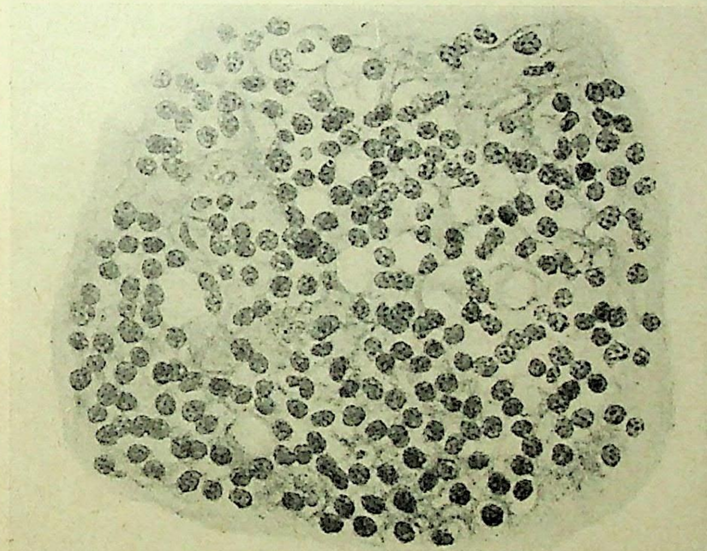
Mikroskopischer Schnitt durch die Zirbeldrüse einer normalen jugendlichen Katze. Nach Biach und Hulles.



Zirbeldrüse

Eine Therapie mit Zirbeldrüsenextrakten kommt bei *Hypersexualität* in Betracht. Hofstätter erreichte in 99 von 152 Fällen gute Erfolge.

St. M. Milco und Ep. Tomorug behandelten *manische Reizzustände* mit Epiphysenhormon (1–25 ccm Epiphysenextrakt täglich). Die Autoren stellten fest, daß die Schlaflosigkeit etwa 3 bis 4 Tage nach Beginn dieser Therapie verschwindet. Im Verlaufe der zweiten Woche tritt eine erhebliche Besserung hinsichtlich des Bewegungs- und Rededranges, der Wahnvorstellungen, sexuellen Reizzustände usw. ein. Objektiv zeigte sich vor allem eine Gewichtszunahme nach Zufuhr von Epiphysenhormon. C. J. Parhon und Ep. Tomorug stellten auch bei der *Schizophrenie* die sedative Wirkung des Epiphysenhormons fest. Sie erreichten bei 11 Patienten in 6 Fällen vollständige bzw. weitgehende Remission des psychischen Syndroms und in 10 Fällen Gewichtszunahme.



Mikroskopischer Schnitt durch die Zirbeldrüse einer kastrierten Katze vom gleichen Wurf. Nach Biach und Hulles.

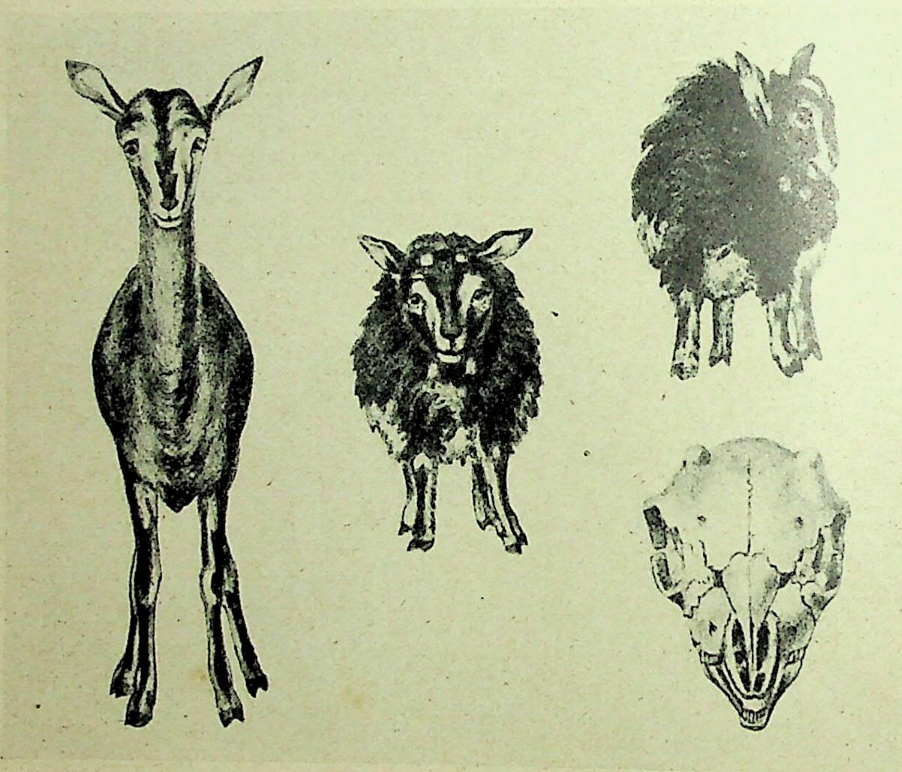
Schilddrüse

1850–1860 erkennt Chatin den Jodmangel als Ursache des Kropfes.

1882 weisen Kocher und Reverdin auf die Ausfallserscheinungen nach Strumektomie hin.

1886 erkannte Moebius die Basedow'sche Krankheit *als Hyperthyreose. Reverdin und Kocher führen* Myxödem *auf den Ausfall der Schilddrüsenfunktion zurück.*

1893 bringt Kocher den Kretinismus *mit dem Ausfall der Schilddrüsenfunktion in Zusammenhang.*



Ziege und Ziegenbock, bei denen die Schilddrüse exstirpiert wurde (rechts) und ein unbehandeltes Tier aus dem gleichen Wurf (links). Rechts unten: Schädel der operierten Ziege. Nach von Eiselsberg.

Schilddrüse

Basedow'sche Krankheit: Wichtig ist die Beseitigung latenter Infektherde (Tonsillen, Zähne, Nebenhöhlen). Neben symptomatischer Behandlung ist die Verabreichung von antithyreoidalen und antithyreotropen Stoffen angezeigt (Dijodtyrosin, Nebennierenrindenhormon usw.). Die Dijodtyrosinbehandlung führt schon nach wenigen Tagen zu einer Besserung im subjektiven und objektiven Befinden der Kranken. Tachykardie, Schweißausbrüche, Durchfälle, Tremor usw. nehmen ab, der Appetit kehrt wieder, und das Gewicht steigt an. Die Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems wird herabgesetzt, die kardialen Verhältnisse verbessert. Bei der Dijodtyrosinbehandlung handelt es sich um eine Substitutionstherapie, die nur in leichteren Fällen und bei klimakterischen Hyperthyreosen abgesetzt werden kann. Sie dient auch zur Ergänzung der Strahlentherapie. Bei klimakterischen Hyperthyreosen kommt die Verabreichung von Follikelhormon *(Ovocyclin)* in Betracht. Allgemeinbehandlung: Diät (wenig Eiweiß, reichlich Kohlehydrate und Fette), Trauben-



Zwergkretins ohne Kropf. Mann 43 Jahre alt, 134 cm groß. Frau 49 Jahre alt, 124 cm groß. Nach Isenschmid.

Forschungsergebnisse

1893–1894 stellen Hofmeister und v. Eiselsberg bei thyreoidektomierten Tieren Wachstumshemmung fest.

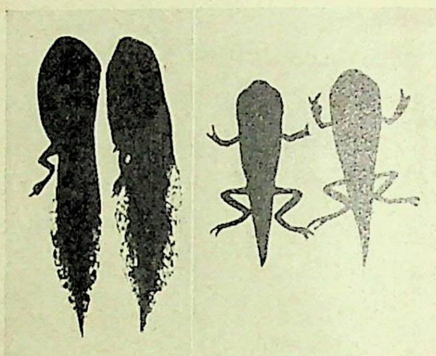
1895 weist Baumann Jod in der Schilddrüse nach.

1895 wird der Stoffwechseleffekt von Schilddrüsensubstanz festgestellt.

1912 zeigen Versuche von Gudernatsch und anderen Autoren an Froschlarven, daß Schilddrüsensubstanz die Metamorphose beschleunigt, das Größenwachstum aber hemmt, also fördernd auf die Differenzierung, nicht aber auf das Längenwachstum wirkt. Diese Versuche bilden die Grundlage für ein heute übliches Testverfahren zum Nachweis von Thyroxin.

1914–1919 isolierte Kendall aus der Schilddrüse Thyroxin.

1927 gelingt Harington und Barger die Synthese des Thyroxins. Tierexperimente und klinische Beobachtungen erweisen eine periphere stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins und eine zentrale Wirkung auf die vegetativen Zwischenhirnzentren (Wärmeregulation).



Mit synthetischem Thyroxin behandelte Froschlarven (rechts) und gleichaltrige Kontrolltiere (links). Nach Harington.

Harington und Randall, sowie Foster isolierten eine weitere Jodverbindung, das Dijodtyrosin, das als Teilantagonist des Thyroxins aufgefaßt wird. Nach Harington wird das Dijodtyrosin der Schilddrüse wahrscheinlich aus Tyrosin und Jod gebildet. Es ist die Vorstufe des Thyroxins und spielt überdies bei der Bildung des Thyreoglobulins (natives Hormon?) eine Rolle. Nach Harington und Salter kann man aus Jodthyreoglobulin Thyroxin isolieren. Jodthyreoglobulin besitzt alle Wirkungen der Schilddrüsensubstanz.

zuckertherapie, physikalische Therapie (warme Vollbäder mit Fichtennadelextrakt), Aderlässe, Sedativa. Röntgenbestrahlung der Schilddrüse, eventuell auch der Thymusdrüse. Operative Behandlung. Die Strahlentherapie ist indiziert, wenn die Operation abgelehnt wird, ferner in allen leichteren Fällen von Hyperthyreose und bei Rezidiven post operationem. Die operative Behandlung ist indiziert bei mittelschweren Fällen, wenn ein rascher Heilerfolg angestrebt wird, ferner bei allen schweren Fällen von Hyperthyreose und bei beginnender oder bestehender Herzmuskelschädigung.

Therapeutische Anwendung

Myxödem: Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten, eventuell auch von thyreotropem Hormon. Die Schilddrüsenpräparate können peroral verabreicht werden. Fast in allen Fällen führt diese Therapie zu einem deutlich sichtbaren Erfolg. Zunächst kommt es zu starker Harnflut und Gewichtsabnahme, die Ödeme verschwinden, die Haut und die Behaarung werden normal. Nach längere Zeit durchgeführter Behandlung bessert sich die Intelligenz. Puls, Grundumsatz, Blutbefund usw. werden normalisiert, auch das Wachstum wird bei Kindern in zahlreichen Fällen nach längerer Behandlung günstig beeinflußt. Es handelt sich um eine Substitutionstherapie.

Kretinismus: In Fällen mit stark ausgeprägtem Hypothyreoidismus kommt Schilddrüsentherapie in Betracht.

Kropf: Jodtherapie; eventuell Operation. Die Jodtherapie kommt vor allem bei jüngeren Kropfträgern in Betracht. Bei älteren Patienten spricht der Kropf nur selten auf Jod an. Der Erfolg der Therapie zeigt sich in der Regel schon nach wenigen Tagen in einer Verkleinerung der Struma. Kommt es im Verlaufe einer Woche nicht zu der erwünschten Reaktion, so ist es zwecklos, mit der Jodtherapie fortzufahren. Die Kropfoperation wird im allgemeinen gut vertragen, doch ist Vorbehandlung und Nachbehandlung mit Herz- und Kreislaufmitteln angezeigt. Auch bei nicht operablen Kröpfen empfiehlt sich kardiale Therapie.

Forschungsergebnisse

Epithelkörperchen

1896 *entfernen Vassale und Generali beim Hund die Epithelkörperchen und stellen eine tödliche* Tetanie *fest, die sie auf den Ausfall der Epithelkörperchen zurückführen.*

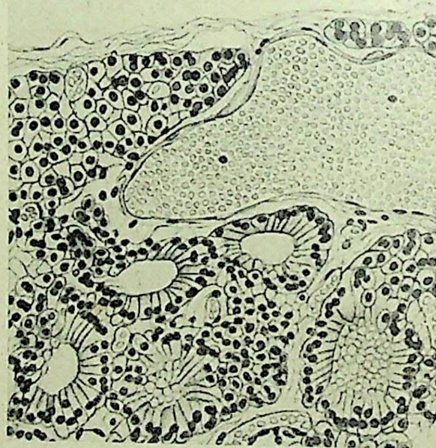
1907 *findet Parhon, daß die Tetanie bei Hunden, denen die Epithelkörperchen fehlen, durch Injektion von Calciumsalzen behoben wird.*

1924 *wird das Hormon der Epithelkörperchen von Collip dargestellt.*

Nach Collips Feststellungen ist die Hauptfunktion des Epithelkörperchenhormons die Regulation des Kalk- und Phosphorspiegels des Blutes.

Jaffé, Bodansky und Blair erkannten im Tierexperiment, daß die Folgeerscheinungen nach dauernder Zufuhr von Epithelkörperchenhormon beim Hund dem Zustandsbild der Ostitis fibrosa generalisata (Recklinghausen) *entsprechen. Bei dieser Krankheit handelt es sich also um Hyperparathyreoidismus.*

Die Tetanie *erkannte Kocher als einen durch Epithelkörperchenausfall bedingten Zustand (Hypoparathyreoidismus).*



Mikroskopischer Schnitt durch das Epithelkörperchen eines 25jährigen Mannes.

Ostitis fibrosa generalisata (Recklinghausen): Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung von Epithelkörperchentumoren.

Tetanie: Außer diätetischen Maßnahmen und Kalktherapie ist in erster Linie die Verabreichung von Epithelkörperchenhormon und A. T. 10 indiziert. Im tetanischen Anfall kommt die intravenöse Calciuminjektion in Betracht, bei schweren Anfällen Narcotica.

Wie S. Thaddea feststellte, wirken Epithelkörperchenpräparate nicht peroral, sondern nur per injectionem. Das Hormon wird durch die Verdauungssäfte zerstört. Zur Behandlung der Tetanie sind durchschnittlich 1–3 ccm intramuskulär erforderlich (etwa 20–60 E., 1 E. ist nach Collip der hundertste Teil der Hormonmenge, die bei einem 20 kg schweren Hund den Blutkalk innerhalb von 5 Stunden um 5 mg% steigert).

Die Behandlung mit A. T. 10 hat den Vorteil, daß eine Verabreichung per os möglich ist. Hinsichtlich der Dosierung ist jedoch Vorsicht am Platze. Anfangs werden größere Dosen (5–10 ccm täglich), später kleinere Dosen (0,5–2 ccm täglich) verabreicht. Überdosierung führt nach F. Holtz zu Appetitverlust, Übelkeit, Durst, vermehrtem Harndrang usw. Diese Intoxikationserscheinungen gehen nach Senkung der A. T. 10-Dosierung rasch zurück.

Postoperative Komplikationen: Habelmann (1941) empfiehlt die prophylaktische Anwendung von Epithelkörperchenhormon zur Vermeidung postoperativer, besonders durch die postoperative Acidose bedingter Komplikationen.

Forschungsergebnisse

Pankreas

1846 spricht Bouchardat die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen Zuckerkrankheit und Pankreasveränderungen aus.

1889 entdecken Minkowski und v. Mering in Experimenten am Hund den Zusammenhang von Pankreas und Diabetes.

1892 verhindert Minkowski durch Implantation eines Pankreasstücks unter die Haut das Auftreten des Diabetes.

1900 weisen Schulze und Ssobolew nach, daß ein Diabetes nicht auftritt, wenn nur der azinöse Teil des Pankreas atrophiert, dagegen die Langerhans'schen Inseln erhalten bleiben.

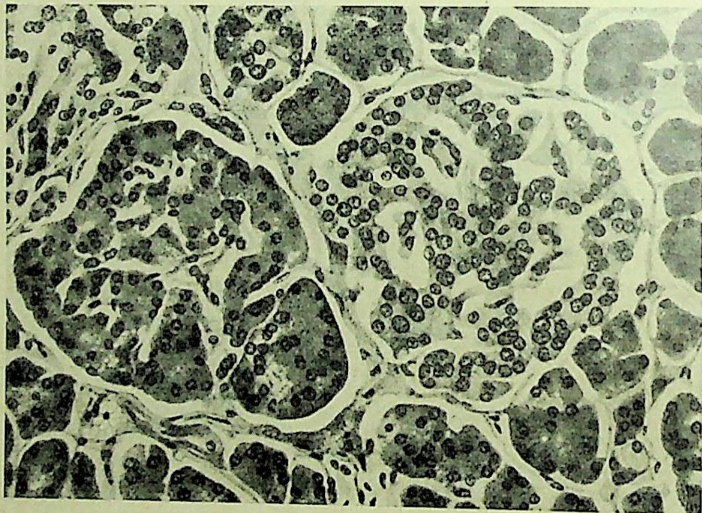
1909 nennt de Meyer das hypothetische Pankreashormon «Insulin».

1911 stellt Heiberg fest, daß die Menge der Langerhans'schen Inseln beim Diabetiker geringer ist als beim Nicht-Diabetiker.

1921 entdecken Banting und Best das Insulin.

1922 beschreiben Banting, Best und Collip die Insulinhypoglykämie,

1927 Wilder die Zuckermangelkrankheit.



Mikroskopischer Schnitt durch die Bauchspeicheldrüse einer 31jährigen Frau.

Pankreas

Therapeutische Anwendung

Diabetes mellitus: In allen Fällen, in denen es sich weder um einen comatösen noch um einen präcomatösen Zustand handelt und bei denen keine schwerere Azidose vorliegt oder die Anamnese keine Anhaltspunkte für einen schweren Diabetes ergibt, kommt zunächst lediglich die Einstellungsdiät in Betracht, um festzustellen, ob der Patient schon durch diätetische Maßnahmen zuckerfrei gemacht werden kann. Gelingt dies nicht, so wird der Versuch gemacht, eine Entzuckerung durch Einschaltung kohlehydratfreier Tage (Karenztage) zu erreichen. Falls durch diese Maßnahmen im Verlaufe von 2–3 Wochen keine Zuckerfreiheit zu erzielen ist, so wird Insulin verabreicht. Besteht trotz Diät ständig ein hoher Zuckerspiegel oder neigt der Patient zu Azidose, so muß man schon früher zur Insulinbehandlung übergehen. In jedem Falle ist Insulin anzuwenden, wenn es sich um ein Praecoma oder Coma diabeticum handelt. Auch bei Azidose und bei eitrigen oder septischen Prozessen im Verlaufe der Zuckerkrankheit ist Insulin unbedingt indiziert. Darüber hinaus kommt die Insulinbehandlung auch dann in Frage, wenn der Ernährungszustand des Patienten erwarten läßt, daß die zugeführte Kohlehydratmenge ungenügend ist. Kontraindiziert ist Insulin bei Retinitis diabetica, schweren Gefäßstörungen, Apoplexien und Encephalomalazien. In allen Fällen, in denen Insulin verabreicht wird, ist ebenfalls auf strenge Diät zu achten. Kommt es zum Coma diabeticum, so ist neben der Anwendung von Insulin auf Stützung des Kreislaufs durch kreislaufanregende Mittel wie Coramin zu achten.

Zuckermangelkrankheit: Im hypoglykämischen Anfall wird Traubenzucker injiziert. Als kausale Therapie kommt Operation in Betracht.

Nebennierenrinde

1855 beschreibt Addison *das Zustandsbild der nach ihm benannten Krankheit und weist auf den kausalen Zusammenhang mit den Nebennieren hin.*

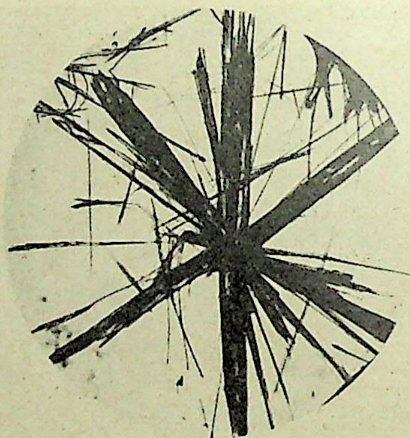
1910 beschreibt Apert das genito-adrenale Syndrom *(Hyperfunktion der Nebennierenrinde).*

1928–1931 führten Forschungen von Stewart und Roggoff, Swingle und Pfiffner, Britton und Silvette, F. A. Hartmann, Kendall, Thaddea usw. zur Darstellung von Nebennierenrindenextrakten, die es ermöglichten, nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten.

1934–1936 stellte Reichstein und unabhängig von ihm Kendall den ersten Vertreter aus der Reihe der Nebennierenrindenhormone dar.

1937 gelingt Reichstein die Synthetisierung des Desoxycorticosterons und bald darauf auch dessen Isolierung aus der Nebenniere.

1938 teilen Miescher, Fischer und Tschopp mit, daß durch Veresterung des Desoxycorticosterons eine Wirkungssteigerung zustande kommt. Die Ciba stellt Desoxicorticosteronacetat fabrikmäßig her, das unter dem Namen Percorten *den Ärzten zur Verfügung gestellt wird.*



Desoxycorticosteronacetat-Kristalle. Mikrophotographie, aufgenommen in den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba.

Nebennierenrinde

Therapeutische Anwendung

Addison'sche Krankheit: Seit der Einführung der Nebennierenrindenhormonpräparate ist es möglich geworden, diese bisher unbeeinflußbare Krankheit erfolgreich zu behandeln. Zahlreiche Autoren berichten über therapeutische Erfolge mit *Percorten* bei der Addison'schen Krankheit (Heni, Engel, Gloor-Meyer, Thorn usw.). In 65 Fällen von Addison'scher Krankheit verabreichten Thorn und Firor (1940) *Percorten* in täglichen Dosen von durchschnittlich 6 mg. Es handelte sich ausschließlich um Kranke mit den klassischen Symptomen der Addison'schen Krankheit (Pigmentierung, Hypotonie, Asthenie, Gewichtsverlust, Magen-Darm-Störungen usw.). In den meisten Fällen zeigte sich eine ausgesprochen günstige Wirkung des *Percorten.* Mit der subjektiven Besserung gingen objektiv feststellbare Wirkungen des *Percorten* einher: Retention von Natrium, Chloriden und Wasser, erhöhte Ausscheidung von Kalium durch den Urin, deutliche Erhöhung der Plasmamenge. Wiederherstellung der Natrium-, Chlorid- und Kaliumkonzentration des Plasmas zu normalen Werten, Gewichtserhöhung und Steigen des Blutdrucks. Die Autoren empfehlen, die körperliche Tätigkeit der Patienten während der ersten Woche der Behandlung zu beschränken und die Kochsalzzufuhr während der gesamten Hormonbehandlung sorgfältig zu überwachen. Auf diese Weise können Komplikationen wie Ödeme, Hypertonie und Herzschwäche vermieden werden.

Heni (1942) wendete bei der Addison'schen Krankheit *Percorten* in Form von Lingual-Tabletten an und stellte bei entsprechender Dosierung günstige Resultate fest. Daß die Resorption des *Percorten* bei sublingualer Verabreichung ausreichend ist, konnte mit Sicherheit aus den bei Zufuhr großer Dosen auftretenden Erscheinungen der Überdosierung geschlossen werden.

Forschungsergebnisse

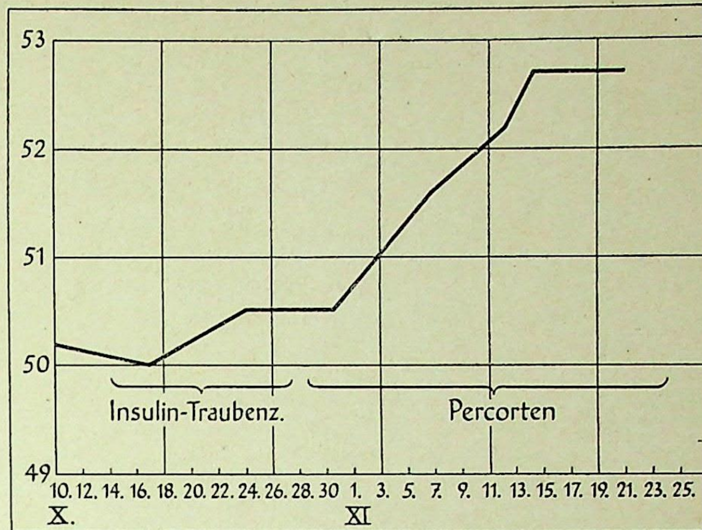
In Tierexperimenten zeigte es sich, daß die Exstirpation der Nebennieren eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Giften und Infektionen bewirkt. Dietrich fand bei zahlreichen Infektionen Veränderungen in der Nebennierenrinde. Experimentell ließ sich nachweisen, daß Zufuhr von Nebennierenrindenextrakt die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen *und Intoxikationen erhöht. Herbrand z. B. stellte fest, daß sicher tödliche Dosen von Diphtherietoxin bei gleichzeitiger Verabreichung von Nebennierenrindenhormon nicht tödlich wirken. Bamberger und Never sahen bei* maligner Diphtherie *Veränderungen des Blutchemismus, die denen bei Nebenniereninsuffizienz ähneln.*

1938 konnte Hoff beim Hund den Nierendiabetes *durch Desoxycorticosteron günstig beeinflussen.*

1939 untersuchte Rose die Wirkung von Desoxycorticosteronacetat auf die Fähigkeit epinephrektomierter Ratten, Histamin zu inaktivieren. Nach Entfernung der Nebennieren sinkt bei der Ratte die Geschwindigkeit der Zerstörung intravenös zugeführten Histamins in Blut, Leber und Niere. Durch Zufuhr von Desoxycorticosteronacetat gelingt es, bei diesen Tieren die Geschwindigkeit der Histaminzerstörung auf die normale Höhe zu bringen. Es ist dazu das Mehrfache der lebenserhaltenden Dosis erforderlich. Laurens und Graham erreichten bei Hunden die Normalisierung durch tägliche Injektionen von 2,5 mg Percorten. *Die blutdrucksenkende Wirkung der durch Bogenlampenbestrahlung vermehrten Histaminausschüttung gleicht bei normalisierten Hunden derjenigen bei gesunden Tieren, während nicht mit* Percorten *behandelte epinephrektomierte Hunde eine stärkere Reaktion aufweisen. Bei epinephrektomierten Hunden wird durch das 4fache der Dosis* Percorten, *die genügt, Ausfallserscheinungen zu verhüten, die Blutdrucksenkung überhaupt verhindert.*

Corey und Britton gelang es, bei hypophysektomierten Ratten den Muskelglykogengehalt durch Hungern zu vermindern und durch Injektionen von Nebennierenrindenextrakt zu restituieren. Unabhängig von diesen Untersuchungen erreichte R. Bucher das gleiche Resultat

Wirkung des Percorten bei Asthenie. Nach Hermann Eitner.



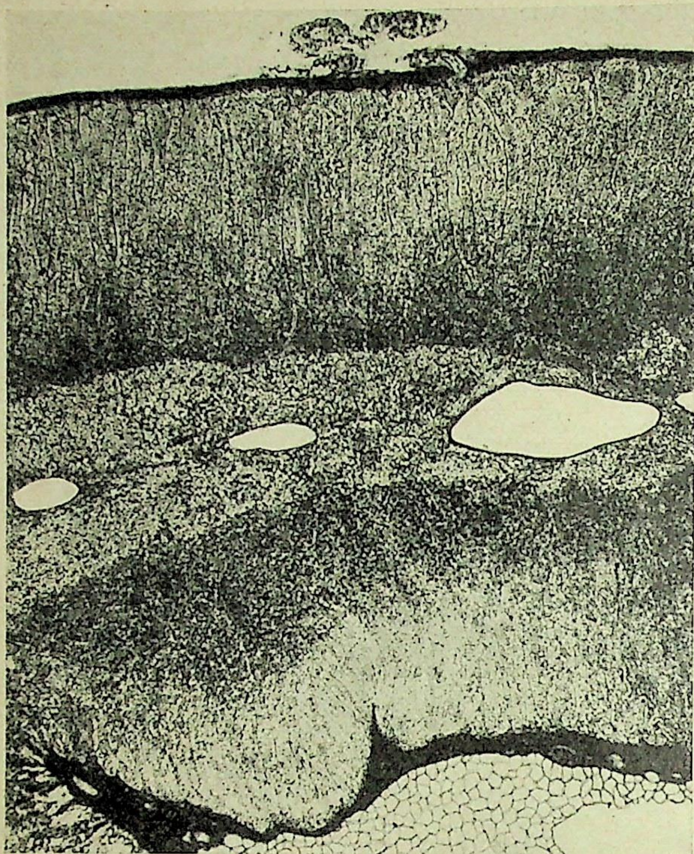
Therapeutische Anwendung

Heni empfiehlt auch bei schweren Fällen von Addison'scher Krankheit in der Dauerdosierung nicht über 8–10 mg pro Tag hinauszugehen. «Kochsalzzulagen und kaliumarme Kost sind unter allen Umständen zu vermeiden ... Sehr wichtig ist, daß die Tabletten nicht einfach gelutscht, sondern am besten ruhig unter die Zunge gelegt werden (sublingual), bis sie von allein zergangen sind.»

Addisonismus: Ähnliche, aber weniger stark ausgeprägte Krankheitserscheinungen, die auf Nebennierenrindeninsuffizienz zurückzuführen sind und als Addisonismus bezeichnet werden, lassen sich durch *Percorten* ebenfalls günstig beeinflussen, z. B. Asthenie, verbunden mit starker Abmagerung, allgemeiner Mattigkeit, Enteroptose usw. (Eitner u. a.).

Infektionskrankheiten: Es wurde von verschiedenen Autoren über therapeutische Erfolge mit Nebennierenrindenhormon bei maligner Diphtherie berichtet. Auch bei zahlreichen anderen Infektionskrankheiten wurde Nebennierenrindenhormon zum Teil mit auffallendem Erfolg angewendet (Thaddea u. a.).

Dieckhoff (1942) verabreichte bei Diphtherie, Dysenterie und Scharlach Percorten und stellte in Übereinstimmung mit tier-



Mikroskopischer Schnitt durch die Nebenniere einer 31jährigen Frau.

mit dem synthetischen Desoxycorticosteron (Percorten). *Er schließt aus dem Ergebnis seiner Versuche, daß die Abnahme des Muskelglykogens bei hypophysektomierten Ratten nach Hungern durch die Verminderung der Nebennierenrindeninkretion zu erklären ist.*

1940 *stellten Galli und Sabatelli fest, daß* Percorten *bei Mäusen die letale Dosis pathogener Mikroorganismen heraufsetzt. In einigen Fällen wurde auch eine Verlängerung der Lebenszeit der Tiere beobachtet. Diese Wirkungen zeigten sich besonders bei prophylaktischer Verabreichung von* Percorten. *Die Autoren vermuten, daß* Percorten *die aspezifischen Immunitätsvorgänge im Organismus anregt und dadurch eine Schutzwirkung gegen die Infektionserreger ausübt.*

experimentellen Ergebnissen fest, daß das Auftreten eines schweren Kollapses durch Percorten verhütet wird. Percorten dichtet die toxisch geschädigten Kapillaren ab und verhindert dadurch den Übertritt von Plasma aus der Gefäßbahn in die Gewebe.

Therapeutische Anwendung

Chirurgischer Schock: Verzár empfiehlt die Verabreichung von Nebennierenrindenhormon in allen Fällen von «chirurgischem Schock, bei schweren traumatischen Verletzungen oder postoperativen Zuständen». Die Ergebnisse der Tierexperimente von Perla und seinen Mitarbeitern führten zur Anwendung der kombinierten Therapie mit Kochsalzlösung und *Percorten* beim postoperativen Schock. Die Autoren berichten über 12 Patienten, bei denen meist schwere chronische Krankheiten bestanden, die zu operativen Eingriffen Anlaß gaben. Bei keinem dieser Kranken waren Anzeichen von Addison'scher Krankheit festzustellen. Die Wirkung der Behandlung mit *Percorten* und Kochsalzlösung war stets ausgesprochen günstig. In keinem Falle kam es zu einem Schockzustand, der Blutdruck wurde auf der normalen Höhe gehalten oder um 10 bis 30 mm erhöht, Temperatursteigerungen klangen innerhalb von 24–48 Stunden ab. Die postoperative Erschöpfung war entschieden geringer, Komplikationen kamen nicht vor, und der Heilungsverlauf wurde beschleunigt. Auch zur Prophylaxe und Therapie der postoperativen Darmatonie wird die Anwendung von Nebennierenrindenhormon empfohlen.

Coeliakie, einheimische Sprue: Verzár zieht aus den Ergebnissen des Tierexperimentes den Schluß, daß die Nebennierenrinde bei einer Reihe von Krankheiten des Menschen, bei denen die Fettresorption und die Kohlehydratresorption gestört sind, von Bedeutung ist. Bei der Coeliakie der Kinder und bei der einheimischen Sprue der Erwachsenen ist deshalb die Verabreichung von Nebennierenrindenhormon indiziert. González Alvárez, Orias und Sosa Gallardo (1940) wendeten *Percorten* bei Coeliakie und Säuglingsdystrophie an. Die Autoren kamen zu folgendem Ergebnis: «Unsere Ausführungen sollen nicht dahin ausgelegt werden,

Forschungsergebnisse

Swingle und Pfiffner gelang es, im Tierversuch den experimentell verursachten chirurgischen Schock *durch Rindenhormon zu beheben.*

1940 *prüfte Heni die Frage der Änderung des Wasser- und Salzhaushaltes unter Corticosteron-Zufuhr dadurch, daß er Desoxycorticosteron nebennierengesunden Menschen unter genauer Kontrolle des Salz- und Wasserhaushaltes verabreichte. Er konnte eine deutliche Abnahme der ausgeschiedenen Urinmenge und eine Verminderung der Ausfuhr von Kochsalz beobachten. Gleichzeitig kommt es zu einer starken Verdünnung des Blutes und zu einer Zunahme des Körpergewichts. Der Kochsalzgehalt des Blutes steigt deutlich an, während sich der Blutzuckerspiegel nicht verändert. Die Wasserretention kann durch gleichzeitige Kochsalzzulagen verstärkt werden. Erhöhungen des Blutdrucks treten nur dann auf, wenn außer dem Corticosteron größere Mengen von Kochsalz und Wasser zugeführt werden.*

Im Tierexperiment wurde ferner die Erkenntnis gewonnen, daß das Nebennierenrindenhormon im Kohlehydratstoffwechsel und im Fettstoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielt.

1941 *untersuchte Köhler den Einfluß des* Percorten *auf die Blutzuckerkurve nach Lävulosebelastung bei Lebercirrhotikern. Nach Verabreichung von 50 g Lävulose in 200 ccm Wasser war die Wirkung des* Percorten *auf die Blutzuckerkurve eindeutig. Es genügte im Durchschnitt die Zufuhr von insgesamt 30 mg* Percorten *innerhalb dreier Tage, um den Blutzuckernüchternwert, der stark erniedrigt war, zu erhöhen. Diese bei Lebercirrhose gewonnenen Erfahrungen zeigen den Wert der Nebennierenrindentherapie für die Behandlung von* Leberkrankheiten. *Versuche von Köhler und Fleckenstein (1941) mit Depot-Insulin an* Diabetikern *erwiesen eine toleranzerhöhende Wirkung des* Percorten, *was in Anbetracht der Möglichkeit,* Percorten *sublingual zu verabreichen, von besonderer praktischer Bedeutung ist.*

1942 *weisen Göbell und Holler darauf hin, daß der nach Arbeitsbelastung erfolgende Milchsäureanstieg im Blut durch vorherige intravenöse Verabreichung von wasserlöslich gemachtem* Percorten *stark abgeschwächt und daß die Muskelleistungsfähigkeit durch* Percorten *erhöht wird.*

daß nun im Nebennierenrindenhormon das Allerweltsmittel für alle nur möglichen Krankheiten gefunden worden sei. Wir wollen einzig darauf hinweisen, daß dieses Hormon in der Lage ist, die Rindeninsuffizienz bei verschiedenen Syndromen zu kompensieren, es fällt uns jedoch nicht ein, das antidiphtherische Serum in der Behandlung der Diphtherie zu ersetzen, so wenig wie eine ausgeglichene Diät bei Dystrophie oder die spezielle Ernährung, die bei der Gee-Herter-Heubner'schen Krankheit angezeigt ist. Wir glauben jedoch, daß mit der Hormonbehandlung die Krankheit leichter und rascher verläuft, d. h. wir können die Rekonvaleszenz abkürzen und verschiedene Erscheinungen, wie Hypochlorämie, Hyponaträmie, Urämie, Bluteindickung, entweder vermeiden oder wenigstens bessern.»

Therapeutische Anwendung

Schwangerschaftserbrechen, Myasthenia gravidarum: Kemp und Stemmer, Elert, sowie zahlreiche andere Autoren, haben Nebennierenrindenhormon mit Erfolg angewendet. Elert (1942) erreichte auch bei Myasthenia gravidarum mit der Verabreichung von *Percorten* günstige Resultate.

Verbrennungen: Bei schweren Verbrennungen empfiehlt Einhauser (1938) die Zufuhr von Nebennierenrindenhormon. Dennison (1939) sah eine sehr gute Wirkung der *Percorten*-Behandlung von Verbrennungen und Verbrühungen bei Kindern. Vor allem in Fällen von Toxämie nach Verbrennungen bewährte sich *Percorten*, das in Einzeldosen von 5 mg alle zwei Stunden intramuskulär injiziert wurde.

Nierendiabetes: Wie Rühl und Thaddea 1938 feststellten, läßt sich die Zuckerausscheidung durch Nebennierenrindenhormon vermindern bzw. aufheben.

Ikterus: Heni weist 1941 auf die günstige Wirkung des Nebennierenrindenhormons bei Parenchymikterus hin. Nonnenbruch (1941) schreibt hierzu: «Diese Therapie, von Eppinger für den Ikterus catarrhalis vorgeschlagen, scheint uns nach unseren klinischen Beobachtungen besonders wertvoll. Die Möglichkeit

Forschungsergebnisse

Pathologisch-anatomisch ließ sich in Fällen von Coeliakie *häufig feststellen, daß die Nebennieren besonders klein waren.* Schwangerschaftstoxikosen *werden neuerdings auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde zurückgeführt.*

1942 *betont Ursula Weichert die auffallende Übereinstimmung der klassischen Symptome des Morbus Addison und der Allgemeinwirkungen von* Röntgenstrahlen. *Auf Grund ihrer Untersuchungen kommt sie zur Annahme, daß es sich bei der Ursache des Röntgenkaters um eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz handelt, die als Überlastung der Nebenniere bei Eiweißzerfall zu verstehen ist.*

Im Tierversuch zeigte sich die günstige Wirkung von Nebennierenrindenhormon bei künstlich hervorgerufenen Verbrühungen.

Dieckhoff untersuchte den Einfluß des Percorten auf die Kreislauf- und Gaswechselstörungen bei experimenteller Diphtherie- und Dysenterieintoxikation und stellte fest, daß Percorten bei toxinvergifteten Katzen die sonst bei Diphtherie- und Dysenterieintoxikation auftretenden Störungen (Sinken des Blutdrucks, Abnahme der zirkulierenden Blutmenge, schwere Bluteindickung, Ausbleiben des sekundären Blutdruckanstiegs nach Histaminzufuhr usw.) verhütet.

Wichtige Literatur über therapeutische Erfahrungen mit Percorten

Dieckhoff. «Über den Einfluß des Percortens auf die Kreislauf- und Gaswechselstörungen bei experimenteller Diphtherie- und Dysenterieintoxikation.» Klin. Wschr., 1942.

Eitner, Hermann. «Über die Behandlung asthenischer Zustände mit synthetischem Nebennierenrindenhormon.» Med. Klin., No. 48, 1939.

Elert, Reinhold. «Myasthenia gravidarum-Addisonismus gravidarum.» Zbl. Gynäk., No. 9, 1942.

Engel, R., und *F. Billmann.* «Die Depotbehandlung der Nebenniereninsuffizienz.» Dtsch. med. Wschr., Nr. 9, 1941.

Gloor-Meyer, W. «Zur Behandlung der Addisonschen Krankheit.» Praxis, Nr. 51, 1938.

Göbell, O., und *E. Holler.* «Die Wirkung des Percortens auf den Milchsäurespiegel bei Arbeitsbelastung.» Z. exper. Med., 1942.

Grote, F. «Die Behandlung der hormonalen Mangelerkrankungen.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 42, 1939.

Heni, F. «Klinisches zur Frage des Morbus Addison.» Klin. Wschr., Nr. 31, 1939.

Heni, F. «Die Behandlung der Leberparenchymschädigung mit synthetischem Rindenhormon.» Z. Klin. Med., Bd. 139, H. 5/6, 1941.

einer peroralen Nebennierenrindentherapie hat durch die Einführung der Lingual-Tabletten (Ciba), die *Percorten* enthalten und von der Zunge aus resorbiert werden, gewonnen.»

Therapeutische Anwendung

Strahlenkater: Ursula Weichert (1942) berichtet «über 25 schwere und mittelschwere Fälle von Strahlenkater, die fast alle auf Injektion von Desoxycorticosteron (2,5–5,0 mg *Percorten*) eine sofortige Besserung des klinischen Zustandsbildes zeigten».

Ulcus ventriculi und duodeni: Über auffallende Erfolge der *Percorten*-Behandlung bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren berichten Köhler und Fleckenstein (1942). «Es wurden insgesamt 11 Kranke hauptsächlich asthenischer Konstitution mit Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwür unter Verzicht auf Bettruhe, Wärme, Diät und Atropin mit dem synthetisch reinen Nebennierenrindenhormon *Percorten* behandelt. Die *Percorten*wirkung auf die Heilung der Schleimhautdefekte wurde röntgenologisch gesichert. Nach unseren Ergebnissen ist diese Therapie physiologisch und aussichtsreich. Ihr weiterer Ausbau ermöglicht wahrscheinlich die allgemein ambulant durchführbare Therapie des Magen- und Darmgeschwürs.»

Heni, F. «Die perlinguale Applikation von Desoxycorticosteronacetat in der Behandlung des Morbus Addison.» Dtsch. med. Wschr., Nr. 7, 1942.

Köhler, V. «Einfluß des synthetischen Nebennierenrindenhormons auf die Lävuloseprobe bei Lebercirrhose.» Klin. Wschr., Nr. 28, 1941.

Köhler, V., und *A. Fleckenstein.* «Der Einfluß des synthetischen Nebennierenrindenhormons (Percorten) auf den diabetogenen Staubeffekt.» Klin. Wschr., Nr. 33, 1941.

Köhler, V., und *A. Fleckenstein.* «Ulcusbehandlung mit Percorten.» Dtsch. med. Wschr., Nr. 19, 1942.

Markoff, Nicola. «Die Percorten-Behandlung der endokrinen Magerkeit.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 27, 1941.

Nonnenbruch, W. «Die Leberparenchymtherapie.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 42, 1941.

Saurer, Anita. «Zur hormonalen Behandlung der Magersucht.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 10, 1942.

Seidelin, Gerda. «Patient med Mb. Addisonii, behandle med Desoxycorticosteron ‚Ciba'.» Nordisk Med., Bd. 4, Nr. 51, 1939.

Weichert, Ursula. «Die Behandlung des sogen. ‚Strahlenkaters' mit Desoxycorticosteron.» Strahlenther., Bd. 71, S. 128, 1942.

Nebennierenmark

1856 findet Vulpian eine charakteristische Farbreaktion des Nebennierenmarkes (Grünfärbung mit Eisenchlorid).

1895 entdecken Oliver und Schäfer die vasopressorische Wirkung von Nebennierenextrakten.

1896–1902 liefern Arbeiten von Fraenkel, Fürth und Abel die Grundlagen für die Erforschung des im Nebennierenmark gebildeten Hormons.

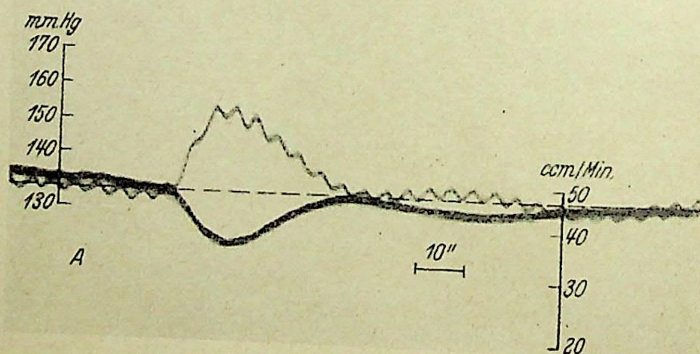
1901 gelingt Takamine und Aldrich die Isolierung des Adrenalins aus der Nebenniere.

1904–1905 stellen Stolz und Dakin Adrenalin synthetisch dar.

1900–1905 stellen Wessely, Elliott und Langley den Parallelismus der Adrenalinwirkung und der Erregung der sympathischen Nerven fest.

In zahlreichen Tierexperimenten wurde seither die Herz- und Gefäßwirkung des Adrenalins untersucht.

Die Ciba stellt Adrenalin synthetisch her. Adrenalin «Ciba» *stimmt mit dem aus Nebennieren gewonnenen wirksamen Prinzip in seinen chemischen und pharmakologischen Eigenschaften überein.*



Gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins beim Hund. Bei A intravenöse Injektion von 0,005 mg Adrenalin. Steigerung des Blutdrucks und gleichzeitige Drosselung der Nierendurchblutung (untere Kurve). Nach H. Rein.

Nebennierenmark

Therapeutische Anwendung

Auf Grund der tierexperimentellen Ergebnisse wurde Adrenalin wegen seiner Herz- und Gefäßwirkung häufig mit Erfolg zur Behebung von Kreislaufinsuffizienzen verwendet. Als besonderer Vorzug gegenüber anderen Kreislaufmitteln galt vor allem der schnelle und unmittelbare Angriff an den Gefäßen. Heute spielt das Adrenalin hauptsächlich in der Chirurgie als Zusatz zu den Lokalanästhetika eine Rolle; es bewirkt eine lokale Anämie, steigert auf diese Weise durch Hemmung der Resorption die Wirkung der Anästhetika und macht sie zugleich weniger gefährlich. Auch zur Verhütung oder Stillung von parenchymatösen Blutungen nach Operationen, bei Haemophilie, sowie bei Blasen- und Uterusblutungen wird Adrenalin angewendet. Durch lokale Behandlung von Schleimhäuten mit Adrenalin läßt sich eine Anämie herbeiführen, die z. B. bei Rhinitis und Heuschnupfen eine symptomatische Besserung bewirkt. Auch bei Bronchialasthma hat sich Adrenalin bewährt. Es bringt die im Anfall kontrahierten Bronchialmuskeln zur Erschlaffung. In Fällen höchster Lebensgefahr bei Herzstillstand wurde Adrenalin mit Erfolg intrakardial, in Kombination mit der Kochsalzinfusion gegen Kreislaufschwäche intravenös verabreicht, doch kann es in weniger dringlichen Fällen intramuskulär oder subkutan appliziert werden.

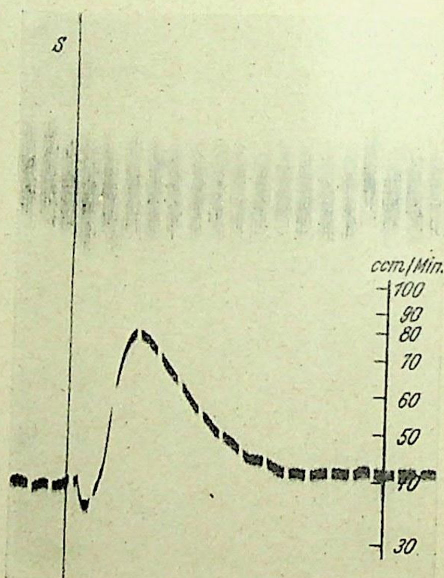
Forschungsergebnisse

Anhang: Acetylcholin

Als Antagonist des Adrenalins sei hier das Acetylcholin erwähnt.
1867 *stellte v. Baeyer den Essigsäureester des Cholins synthetisch dar.*
1906 *erkannte Hunt den Parallelismus der Wirkungen des Acetylcholins und des parasympathischen Nervensystems. Auch Dale wies auf diese Übereinstimmung hin.*
1924 *entdeckte Loewi die humorale Übertragung der Vaguswirkungen. Der Vagusstoff zeigte die Eigenschaften des Acetylcholins.*

Dale und Dudley fanden in der Milz von Pferden und Ochsen eine parasympathisch wirkende Substanz, die sie isolieren und als Acetylcholin identifizieren konnten. Damit war die Erkenntnis gesichert, daß es sich beim Acetylcholin um einen körpereigenen Stoff handelt, der eine starke dilatorische Wirkung auf die Blutgefäße besitzt.

Kapfhammer und Bischoff konnten Acetylcholin aus frischem Blut gewinnen. Minz berichtete über das Vorkommen in der Nebennierenrinde. Le Heux fand Acetylcholin im Dünndarm. Danielopolu und Brauner stellten fest, daß Acetylcholin auf die blutbildenden Organe in derselben Weise wirkt wie Leberextrakt.



Wirkung des Acetylcholins auf die Durchblutung des Muskels. Versuch am Hund. Beim Signal S wird durch einen Seitenast in die Arterie des M. gastrocnemius eine Spur Acetylcholin eingeführt, die bei gleichbleibendem Blutdruck (obere Kurve) zu einer vorübergehenden mächtigen Mehrdurchblutung (untere Kurve) führt. Nach H. Rein.

Anhang: Acetylcholin

Therapeutische Anwendung

Entsprechend der im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnis, daß Acetylcholin im Sinne einer Erregung des Parasympathikus wirkt, kommt die therapeutische Anwendung des Acetylcholins als gefäßerweiterndes Mittel bei peripheren Gefäßspasmen, als blutdrucksenkendes Mittel bei Hypertension usw. in Betracht.

Langhlin und Lloyd empfehlen Acetylcholin zur Behandlung der Epilepsie.

Ruhmann bringt die Bildung des Acetylcholins mit der günstigen Wirkung der Massage in Beziehung. Er brachte verschiedene Gewebereizstoffe (Kallikrein, Histamin und Acetylcholin) auf elektrolytischem Wege mittels galvanischen Schwachstromes (Iontophorese) in die Haut und verglich ihre Wirkung mit der einer Massage. Dabei zeigte es sich, daß Kallikrein ohne Wirkung bleibt, Histamin zu einer entzündungsartigen Rötung mit Quaddelödem führt, während Acetylcholin übereinstimmend Hautgefäßwirkungen zeitigt, die sich mit dem «vascularisierenden» Einfluß einer Massage in auffälliger Weise decken. «Der Erfolg beider Anwendungen ist weder mit bloßem Auge noch mit dem Kapillaroskop zu unterscheiden. Geht man also im Sinne der heutigen Forschung von der Tatsache aus, daß physikalische Prozeduren wie die Massage nur auf dem Umwege über die Bildung eines Gewebereizstoffes gefäßwirksam werden, so erscheint die Verwandtschaft jener örtlichen Gefäßreaktionen auf Massage und auf Acetylcholin als eine auffallend enge: diese Übereinstimmung macht das Acetylcholin oder einen ihm sehr nahe stehenden Körper als den gefäßerweiternden Gewebsstoff der Massage wahrscheinlich.» Durch Massage wird also im Gewebe Acetylcholin oder ein ihm biologisch nahe stehender Körper frei, der seinerseits die gesteigerte Durchblutung bewirkt.

Testes

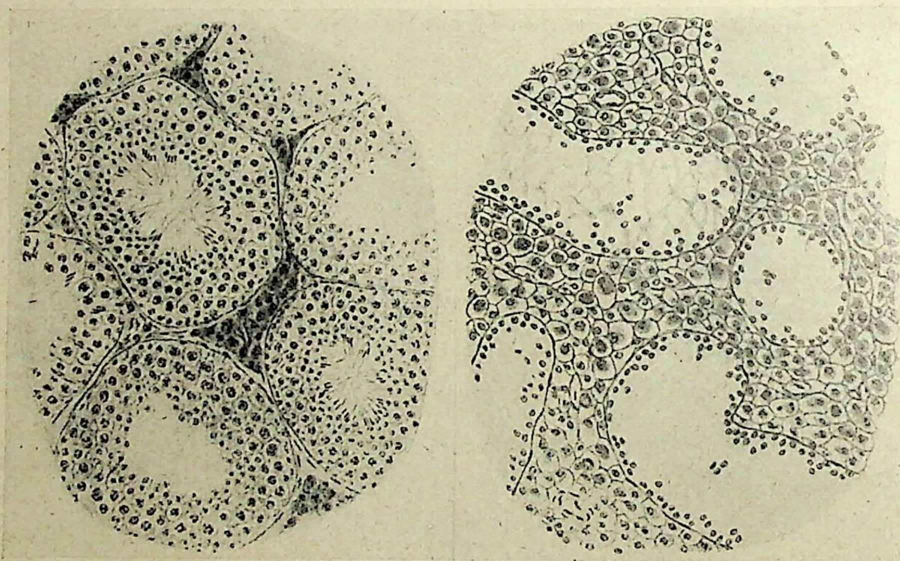
Forschungsergebnisse

1849 gewann Berthold bei seinen Kastrations- und Transplantationsversuchen an jungen Hähnen die Erkenntnis, daß der Organismus von den Hoden auf dem Blutwege beeinflußt wird.

1889 lenkte Brown-Séquard durch seinen Selbstversuch die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit der Reaktivierung durch Injektion von Hodenextrakten.

1903 zeigten Bouin und Ancel in Versuchen an Kaninchen, daß die innere Sekretion des Hodens von den interstitiellen Zellen ausgeht.

1910–1916 erkannte Steinach bei seinen Kastrations- und Transplantationsexperimenten an Ratten und Meerschweinchen, daß bei juvenilen kastrierten Ratten Samenblasen, Corpus cavernosum penis und

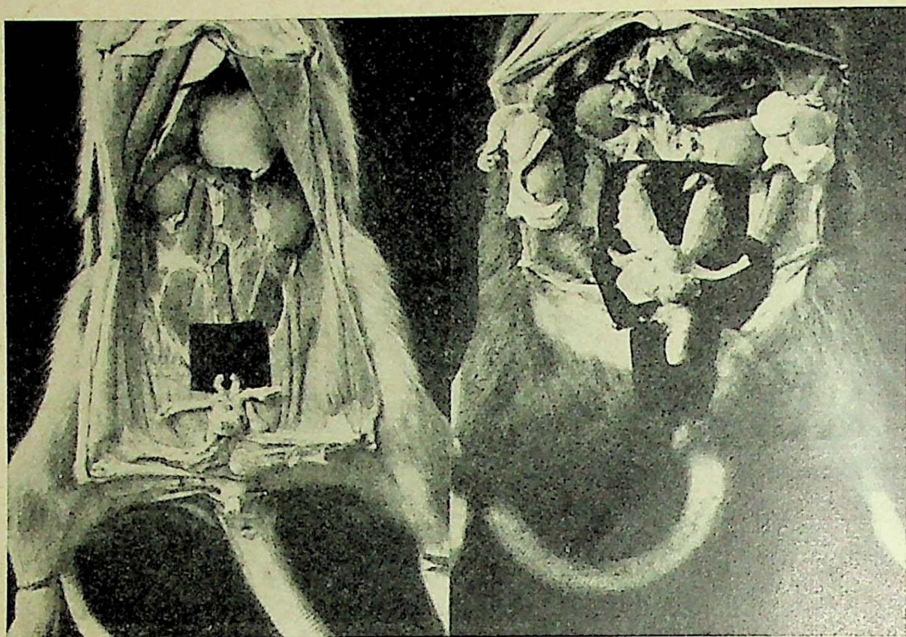


Mikroskopischer Schnitt durch den Hoden eines normalen erwachsenen Kaninchens (links) und eines Kaninchens nach einseitiger Vasoligatur und contralateraler Kastration (rechts). Die Vasoligatur führt zum Versiegen der Spermatogenese und zu starker Hyperplasie der interstitiellen Zellen. Nach Paul Bouin und Albert-Paul Ancel.

Testes

Therapeutische Anwendung

Bevor sich die Therapie mit Testeshormon zu ihrer heutigen Höhe entwickelte, wendete man verschiedene Verfahren an, um den Mangel an männlichem Sexualhormon im Organismus auszugleichen oder eine Hypofunktion der männlichen Keimdrüsen zu kompensieren. Es sei hier nur an die Implantation von Hodengewebe erinnert, die sich in manchen Fällen bei Kastraten und Eunuchoiden bewährt hat. Als weitere operative Methode ist die Vasoligatur zu erwähnen, die Steinach zum Zwecke der Reaktivierung des alternden Organismus in die Therapie einführte. In zahlreichen Fällen konnte tatsächlich mit diesem Verfahren eine wenigstens zeitweilige Reaktivierung erreicht werden. Er selbst erörterte jedoch schon 1920 die Möglichkeit, die operativen Reaktivierungsmethoden in Zukunft durch die Injektion von Hodenextrakten teilweise zu ersetzen. Seither hat sich die Therapie mit Testeshormon in einem solchen Ausmaß entwickelt, daß operative Verfahren wie die Implantation von Hodengewebe, die Vasoligatur usw. gegenüber der Zufuhr von Hodenextrakten oder synthetischem Sexualhormon (per injectionem, per os und percutan) in den Hintergrund getreten sind. Vor allem seit der Einführung des *Perandren* in seinen verschiedenen Formen (Testosteron, Testosteronpropionat und Methyltestosteron) hat sich das Indikationsgebiet der Therapie mit männlichem Sexualhormon beträchtlich erweitert. Auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse und klinischer Beobachtung sind folgende Indikationen als feststehend zu betrachten: Sexuelle Schwächezustände; Potenzstörungen als Folge endokriner Insuffizienz oder längerer Erkrankungen; neurasthenische Störungen der Sexualsphäre; Entwicklungsanomalien wie Hypogenitalismus, Dystrophia adiposogenitalis, Kryptorchismus, Gynäkomastie; Nekrospermie und Stö-

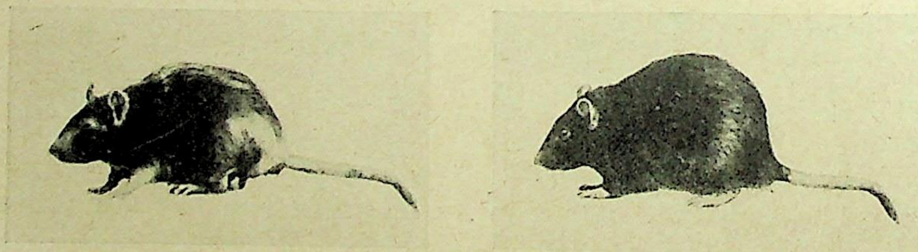


Ausgewachsene, im infantilen Stadium kastrierte Ratte (links) und Wurfbruder mit transplantierten Testikeln (rechts). Die Transplantation führt zur vollen Ausbildung des Genitalapparates, der beim kastrierten Tier auf der infantilen Stufe stehen geblieben ist.

Prostata nach der Transplantation von Testikeln dem natürlichen Reifezustand entsprechen.

Diese Versuche sind die Vorstufe eines heute üblichen Nachweisverfahrens (Rattentest).

1911 führt Steinach in Versuchen an senilen Ratten zum erstenmal die Vasoligatur zum Zwecke der Reaktivierung durch. Es ergab sich, daß

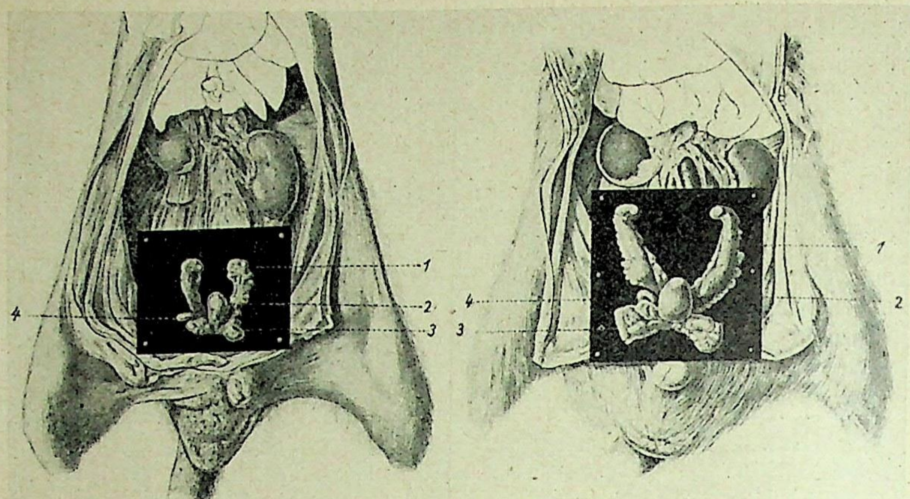


Links: Ratte im senilen Zustand. Rechts: im reaktivierten Zustand.

Therapeutische Anwendung

rungen der Spermatogenese; Prostatahypertrophie; Klimakterium virile, Aufbrauchs- und Ausfallserscheinungen, Abgeschlagenheit, Verminderung der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit, vasoneurotische Beschwerden; Neurosen und Psychosen sexuellen Ursprungs bei Männern und Frauen, Akne, Ekzeme auf Grund von Ausfallserscheinungen, Pruritus, Mastitis, Mastopathia cystica, Mastalgie, essentielle Dysmenorrhoe usw. Neben dem synthetischen Testeshormon *Perandren* wird nach wie vor der aus der Gesamtdrüse hergestellte Organextrakt *Androstina* in der Hormontherapie mit Erfolg verwendet. In zahlreichen Fällen, in denen es sich vor allem darum handelt, die Tätigkeit insuffizienter Keimdrüsen anzuregen, bewährt sich auch heute noch der Vollextrakt der männlichen Keimdrüsen (*Androstina*). Wie die Literatur über *Androstina* zeigt, ließen sich mit diesem Organextrakt bei folgenden Krankheitszuständen, die auf Insuffizienz der männlichen Keimdrüsen beruhen, beachtenswerte therapeutische Erfolge erreichen: Potenzstörungen, Ejaculatio praecox, Infantilismus, endokrine Fettsucht, Pubertätsakne bei Knaben und Mädchen, vorzeitiges Altern, Klimakterium virile, Prostataerkrankungen, Neurosen und Psychosen sexuellen Ursprungs bei Männern und Frauen usw. Mit den hier für *Perandren* und *Androstina* angegebenen Indikationen sind jedoch die therapeutischen Möglichkeiten bei weitem noch nicht erschöpft. Die im Tierexperiment und in der Klinik festgestellte tonisierende und hyperämisierende Wirkung des männlichen Sexualhormons läßt sich bei zahlreichen Krankheitszuständen, die nicht als ausgesprochene Erscheinungen einer Keimdrüseninsuffizienz betrachtet werden, therapeutisch auswerten.

Es sei hier nur an die allgemeine Tonisierung durch männliches Sexualhormon bei alternden Menschen, bei Erschöpfungszuständen und in der Rekonvaleszenz hingewiesen. Die Hyperämisierung durch das männliche Sexualhormon wirkt sich häufig günstig auf spastische Zustände wie z. B. Migräne, Angina pectoris usw. aus.



Die reaktivierende Wirkung der Vasoligatur. Urogenitalapparat eines senilen Rattenmännchens (links) und eines Wurfbruders nach der Vasoligatur (rechts). 1 = Samenblase, 2 = Harnblase, 3 = Prostata, 4 = Vas deferens.

sich die Reaktivierung nicht auf den Genitalapparat beschränkt, sondern den gesamten Organismus erfaßt. Er weist auf die hyperämisierende Wirkung des männlichen Sexualhormons hin (Hyperämietest am Scrotum).

1911–1927 nahm Pézard Transplantationsversuche an Hähnen vor, die die Grundlage bildeten für den von Koch 1929 ausgearbeiteten Hahnenkammtest, der heute in der Hormonforschung eine besondere Rolle spielt.

1912 gelang es Steinach, bei infantil kastrierten Meerschweinchen durch Transplantation von Keimdrüsen des anderen Geschlechts eine Geschlechtsumstimmung herbeizuführen.

Butenandt faßt in einem Referat auf dem Kongreß für innere Medizin die Ergebnisse der Tierexperimente wie folgt zusammen:

«1. Kastriert man infantile männliche Tiere, so bleibt die Ausbildung der Genitalorgane und die der sekundären Geschlechtscharaktere aus.

2. Kastration eines erwachsenen männlichen Tieres führt zur Atrophie der genitalen Organe, insbesondere der Anhangsdrüsen des Genitaltrakts.

Ausfallserscheinungen nach Kastration. Bertha Aschner berichtet 1937 über einen 43jährigen Patienten, der 1920 wegen Hodentuberkulose kastriert worden war. Die zwei Jahre nach der Kastration auftretenden Ausfallserscheinungen wie Gewichtszunahme, Wallungen, Depressionen usw. konnten 1927 durch Implantation eines menschlichen Hodens behoben werden, traten aber 1933 wieder auf. Der Kranke erhielt nunmehr 22 Injektionen von je 5 mg *Perandren* intramuskulär, worauf die erwähnten Erscheinungen zurückgingen. Die Arbeitsfreude war gesteigert, und die Depressionen waren vollständig verschwunden. In einem ähnlichen Fall erreichten Bertha Aschner und A. Buch-Casamor 1935 einen «ausgezeichneten Erfolg» mit *Androstina*. Der Patient wurde, um die Möglichkeit der Suggestion auszuschalten, zunächst mit einem unwirksamen Präparat behandelt. Obwohl er im Glauben war, einen intensiv wirksamen Hodenextrakt zu erhalten, trat nach 6 Injektionen keinerlei Wirkung ein, dagegen verschwanden nach 6 *Androstina*-Injektionen die Ausfallserscheinungen; Potenz, Arbeitsfreude und Allgemeinbefinden besserten sich.

Therapeutische Anwendung

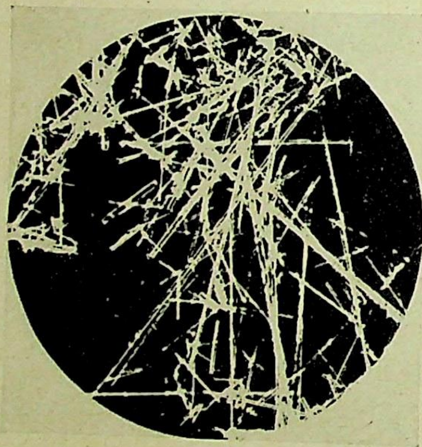
Hypogenitalismus: Howard und Vest behandelten 1939 22 erwachsene Patienten mit *Perandren* und stellten die Entwicklung oder Wiederherstellung der sekundären Geschlechtsmerkmale mit normaler Libido und Potenz fest. Sie verabreichten 25 mg *Perandren* zweimal wöchentlich. Auch Webster (1938) sah eine außerordentlich günstige Wirkung der *Perandren*-Behandlung bei 6 Jünglingen mit Hypogenitalismus. Julius Bauer und Walter Koch berichten 1937 über ähnliche Erfolge mit *Perandren* bei Kryptorchismus, Atrophie der Hoden, Impotenz usw.

Ectopia testis: In 6 Fällen von Ectopia testis verabreichten de Pierris und Boland 1940 *Perandren* in Einzeldosen von 5 mg 1–2mal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 40–90 mg. Die Wirkung auf Descensus und Allgemeinzustand war in jedem Falle befriedigend. Blériot (1938) berichtet über 9 Fälle von Ectopia testis bei Knaben im Alter von 6–12 Jahren, ferner über zwei

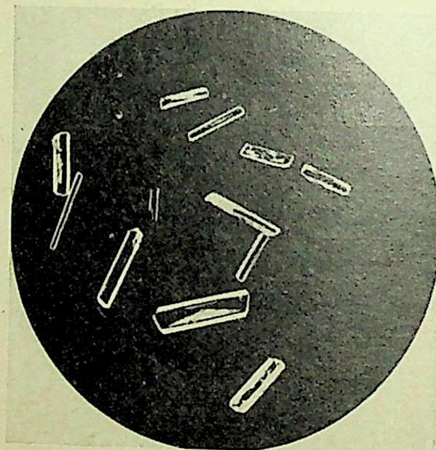
Forschungsergebnisse

3. Durch Implantation von Hoden vermag man die nach einer Kastration aufgetretenen Ausfallserscheinungen weitgehend zu beheben.
4. Einen gleichen Erfolg erzielt man auch durch Darreichung von Hodenextrakten».

1927 stellt F. C. Koch die ersten sicher wirksamen Hodenextrakte her.
1928 finden Loewe und Voß sowie Funk, daß Männerharn Sexualhormonwirkung besitzt.
1931 isoliert Butenandt Androsteron aus Männerharn.
1934 stellt Ruzicka Androsteron synthetisch dar.
1935 isoliert Laqueur Testosteron aus Hoden.
1935 gelingt Ruzicka und Wettstein und fast gleichzeitig auch Butenandt die Synthese des Testosterons.
1936 stellte Karl Miescher unter Festlegung von Zeitwirkungskurven fest, daß das veresterte Testosteron gegenüber dem vom Organismus produzierten eine bedeutend intensivere und vor allem eine protrahierte Wirkung (größere Wirkungsausbeute) besitzt, was von Parkes bestätigt wurde. Auf Grund dieser Versuche wurde Testosteronpropionat als besonders wirksame Substanz ausgewählt. Sie wird unter dem Namen Perandren *von der Ciba fabrikmäßig hergestellt. Unter-*

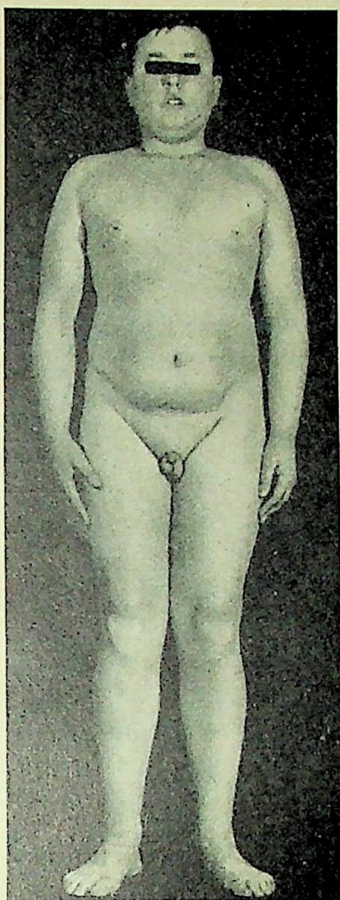


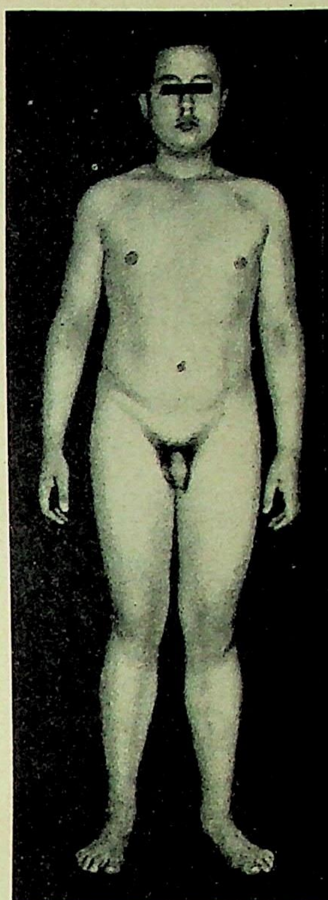
Testosteron-Kristalle.



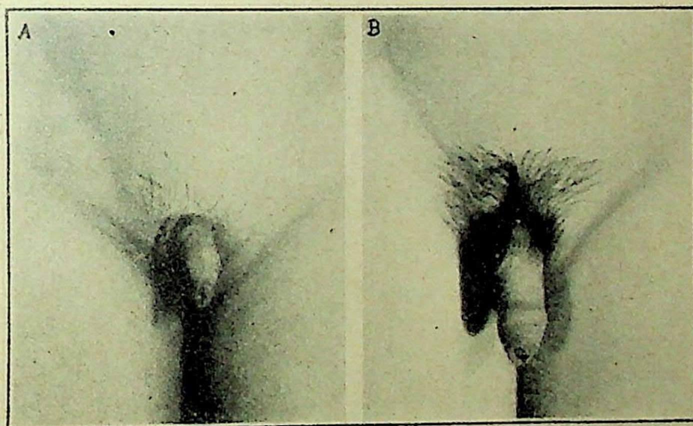
Testosteronpropionat-Kristalle.

Hypogenitalismus vor (links) und nach Behandlung mit Perandren (rechts). Nach Webster.

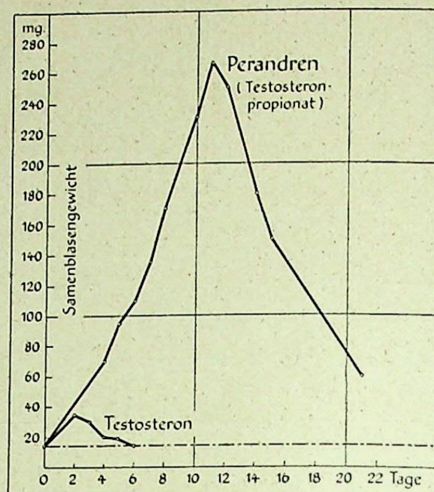




Hypogenitalismus. Penis vor (A) und nach der Behandlung mit Perandren (B). Nach Howard und Vest.



Forschungsergebnisse



Wirkung von Testosteron und Testosteronpropionat auf das Samenblasengewicht kastrierter Ratten.

suchungen von Miescher und Tschopp, deren Resultate von Parkes bestätigt wurden, ergaben für die orale Verabreichung als wirksamste Substanz Methyltestosteron. Perandren-*Lingual-Tabletten enthalten Methyltestosteron.*

Tandler und Groß und andere Autoren untersuchten die Ausfallserscheinungen bei Tieren und Menschen nach der Kastration. *Kastration vor der Pubertät bewirkt Stillstand des Wachstums der männlichen Genitalien, Fehlen der Pubertätszeichen (Tieferwerden der Stimme, Wachstum der Schamhaare, Libido, Erektionen, Pollutionen usw.).* Eunuchoider Hochwuchs *ist auf Verzögerung des Epiphysenschlusses der Röhrenknochen zurückzuführen.* Eunuchoider Fettwuchs *zeigt Fettansatz von weiblichem Typus. Nach Kastration im erwachsenen Alter bleiben die sekundären Geschlechtscharaktere häufig erhalten. Meist folgt jedoch in einiger Zeit ein Schwinden der Libido. Späteunuchoidismus kommt bei Schädigung oder* Hypofunktion der Keimdrüsen *vor, auch bei vorzeitiger* Involution der Keimdrüsen. *Ähnliche Erscheinungen finden sich häufig bei der normalen Keimdrüseninvolution* (Klimakterium virile *mit Zunahme des Gewichts, Depressionszuständen usw.).* Impotenz *sowie* Potenzstörungen *verschiedener Art können auf Insuffizienz der Keimdrüsen beruhen.* Hypogenitalismus, Dystrophia adiposogenitalis, Kryptorchismus, Gynäkomastie *usw. sind meist Folgen testikulärer Hypofunktion, ebenso sind* neurasthenische Störungen *häufig auf Insuffizienz der Keimdrüsen zurückzuführen.*

Fälle von Keimdrüseninsuffizienz bei einem 12- und einem 14-jährigen Jungen, die er mit *Perandren* behandelte. «Bei ungenügender Entwicklung der Keimdrüsen hatten wir einen offenkundigen Erfolg. Testosteronpropionat ermöglichte es, die Insuffizienz der Testes zu bessern oder vollständig zu beheben, selbst dann, wenn vorher ohne nennenswerte Erfolge Thymusextrakt verabreicht worden war. In den Fällen, bei denen das Testeshormon allein nicht genügt, um einen vollständigen Descensus des verlagerten Hodens zu bewerkstelligen, hat seine Anwendung trotzdem den großen Vorteil, die chirurgische Behandlung im Sinne einer stimulierenden Wirkung auf das Wachstum und den Descensus des Testikels wirksam zu unterstützen, wodurch der Eingriff bedeutend erleichtert wird.» Von Korbsch (1939) wurde ein interessanter Nebeneffekt des *Perandren* bei der Behandlung von Hypogenitalismus, Kryptorchismus, Feminismus, Dystrophia adiposogenitalis usw. beobachtet. Neben der rasch einsetzenden körperlichen und seelischen Vermännlichung stellte der Autor in zahlreichen Fällen die *Rückbildung* der häufig bei Hypogenitalismus *vergrößerten Tonsillen* als Folge der *Perandren*-Zufuhr fest. Er ist der Überzeugung, daß es sich dabei um eine Rückbildung der gesamten lymphatischen Veranlagung handelt, die ihren Ausdruck in einer besseren Allgemeinentwicklung und einer deutlichen Zunahme der Widerstandsfähigkeit gegen Infekte findet.

Therapeutische Anwendung

Impotenz: Huhner verabreichte 1939 in Fällen von Impotenz, die trotz mehrjähriger Behandlung nicht zu beeinflussen waren, *Perandren* in Dosen von 25 mg 2–3mal wöchentlich. Er erreichte sehr gute Resultate, die nach seiner Auffassung lediglich auf die Hormonbehandlung zurückzuführen sind. Über ähnliche Erfolge mit *Androstina* berichteten Morell 1934 und Braun 1935.

Sexuelle Neurasthenie: Henssge (1937) konnte in einem Fall von Neurasthenie mit 4 *Perandren*-Injektionen den Blutdruck von

Forschungsergebnisse

Zahlreiche Wirkungen des Sexualhormons, die therapeutisch ausgewertet werden, sind durch die im Tierexperiment festgestellte Hyperämisierung zu erklären. Steinach fand bei seinen Versuchen, daß sich die hormonale Hyperämisierung auf die Bauchmuskulatur, das Mesenterium, die Darmschlingen, die Haut, das Gehirn usw. erstreckt. Es wurde ferner die reaktivierende Wirkung des männlichen Sexualhormons auf das Haarkleid und auf die Muskeln, auf das Herz und die Gefäße, den Stoffwechsel, die Sehkraft, die Wundheilung usw. festgestellt.

Zahlreiche Autoren haben auf die hormonale Aetiologie der Prostatahypertrophie *hingewiesen (Boeminghaus u. a.). Bei seinen Reaktivierungsversuchen an senilen Ratten stellte Steinach nach der Vasoligatur eine Restitution des zuvor atrophischen Prostatagewebes fest. Er führt die Regeneration der atrophischen Muskelfasern auf die Hyperämisierung durch das männliche Sexualhormon zurück. Durch die wiedergewonnene Resistenz wird die Prostata befähigt, der komprimierenden Gewalt des adenomatösen Gewebes Widerstand zu leisten. Wird die Kompression unter dem Einfluß des männlichen Sexualhormons abgeschwächt oder aufgehoben und gleichzeitig der neuromuskuläre Apparat der Blase hormonal reaktiviert, so kann die Harnausscheidung wieder normal vor sich gehen. Von verschiedenen Autoren werden andere Argumente für die hormonale Aetiologie der Prostatahypertrophie angegeben.*

Neuere Tierexperimente mit Perandren:

Beim männlichen Pavian verursacht die Kastration den Verlust des charakteristischen grauen Haarkleides und die Rückbildung anderer sekundärer Geschlechtsmerkmale.

1939 fanden Parkes und Mitarbeiter, daß durch Perandren *bei den Kastraten das typische männliche Aussehen wieder hergestellt wird.*

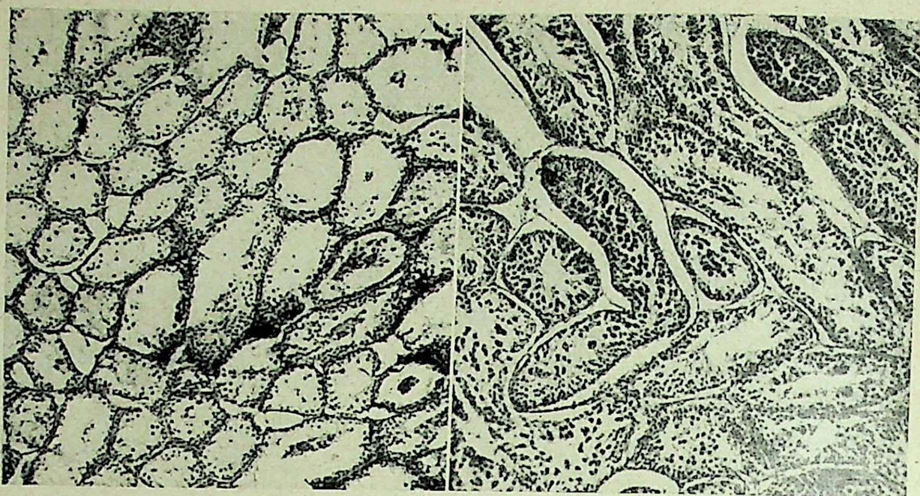
1940 untersuchte Maddaloni an Kaninchen die Wirkung des männlichen Sexualhormons bei künstlich erzeugten Entzündungen. *Er injizierte den Versuchstieren in* Perandren-*Öllösung suspendierte Kohle*

160 mm auf 130 mm erniedrigen und neuralgische Beschwerden beseitigen. Er beobachtete nach *Perandren*-Behandlung eine erhebliche Steigerung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, eine Zunahme des Hautturgors und der Oberflächendurchblutung der Haut im Gesicht, eine günstige Beeinflussung des Haarwachstums usw. Bei Erschöpfungszuständen mit sexueller Neurasthenie bzw. völliger Impotenz erreichte Haas 1937 durch *Perandren*-Injektionen eine anhaltende Wirkung, wobei eine suggestive Beeinflussung ausgeschlossen war, da die Patienten nicht über den speziellen Zweck der *Perandren*-Behandlung orientiert wurden.

Therapeutische Anwendung

Neurosen und Psychosen sexuellen Ursprungs: Schmitz behandelte 1937 42 Männer im Rückbildungsalter, die an Depressionen, Impotenz und nervösen Störungen litten, mit *Perandren* und erreichte in 36 Fällen eine deutliche Besserung.

Klimakterium virile und Senilismus: Über die reaktivierende Wirkung des *Perandren* bei einem 54jährigen Manne mit seelischen Depressionen und Impotenz berichtete 1938 F. Klein: «Seine Gedanken kann er nur mühsam beisammen halten, der Schlaf ist sehr schlecht, er leidet sehr unter ständiger Müdigkeit und ist nach der kleinsten Anstrengung erschöpft. Es bestehen Kribbeln in den Fingerspitzen und Druck, manchmal auch Schmerzen in der Herzgegend. Seit ca. 5 Jahren ist er konstipiert ... Nach Ablauf der ersten beiden Monate täglicher Zufuhr von 5 mg *Perandren* hatte sich der Zustand des Patienten deutlich gebessert. Er war viel ruhiger, konnte sich wieder auf seine Arbeit konzentrieren, schlief gut. Das Kribbeln in den Händen war verschwunden, ebenso auch der Druck auf dem Herzen und die Stuhlverstopfung». Hryntschak (1938) ist der Auffassung, daß «zur Durchführung der Reaktivierungstherapie die operativen Verfahren heute nicht oder kaum mehr in Frage kommen». Die Reaktivierung sei vielmehr durch intramuskuläre Injektionen von Testeshormonpräparaten (*Perandren* usw.) durchzuführen.



Mikroskopischer Schnitt durch den Hoden einer acht Wochen alten männlichen Ratte (links) und eines Wurfbruders, der mit Perandren behandelt wurde (rechts). Die Perandren-Behandlung führt zu lebhafter Spermiogenese.

subkutan. Die Kontrolltiere erhielten in sterilem Öl suspendierte Kohle. Mikroskopische Untersuchungen von Hautstücken, die in bestimmten Zeitabständen nach der Injektion excidiert wurden, ergaben, daß unter dem Einfluß des Perandren *eine intensivere Gefäßneubildung stattfindet. Auch das Bindegewebe wird zu stärkerem Wachstum angeregt, was zur Bildung dichter und gut ausgebildeter Bindegewebsfasern im entzündlichen Herd führt. Auf diese Weise wird die Bildung von Hohlräumen, wie sie durch die nur in gewöhnlichem Öl suspendierte Kohle erzeugt wird, verhindert.*

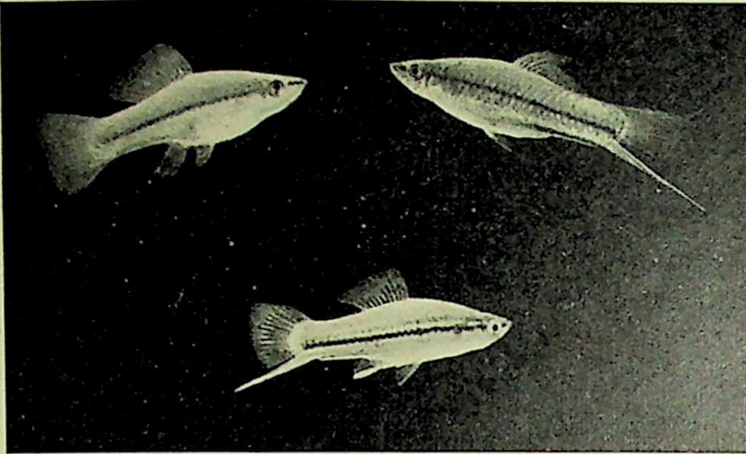
1940 stellte Degiorgis, der an Meerschweinchen experimentierte, fest, daß die Heilung experimentell erzeugter Wunden *durch lokale Anwendung von* Perandren *in Salbenform beschleunigt wird.*

1940 untersuchte Geißendörfer die Wirkung des Perandren *auf die Prostata bei Mäusen. Er konnte feststellen, daß* Perandren *in der Prostata Veränderungen hervorruft, die hinsichtlich ihrer Lokalisation grundverschieden sind von jenen durch Follikelhormon hervorgerufenen, und zwar werden diejenigen Drüsengruppen zu einer Funktionssteigerung gebracht, die beim Menschen im höheren Lebensalter*

Therapeutische Anwendung

«Mit diesen Injektionen, die durch zwei Monate hindurch 2–3mal wöchentlich vorzunehmen sind, ist in den meisten Fällen ein ausgezeichneter Erfolg hinsichtlich des Allgemeinbefindens zu erzielen; auch Besserung des Schlafes, der Darmtätigkeit usw. sind oft zu beobachten. Diese Behandlung ist daher auch bei älteren Männern als Vorbereitung vor Operationen durchaus anzuraten.» M. Hofmann verordnete 1936 einem 62jährigen Patienten mit Keimdrüseninsuffizienz täglich 5 *Androstina*-Tabletten und konnte damit die Beschwerden beseitigen. Bei einem 72jährigen Manne führte Mitterdorfer 1936 eine *Androstina*-Kur durch. Er konnte sowohl in somatischer als auch in psychischer Hinsicht eine deutliche roborierende Wirkung des *Androstina* feststellen.

Prostatahypertrophie: Bei einem 74jährigen Prostatiker, dessen Gesamtzustand die Operation nicht erlaubte, erreichte Frisch 1938 mit *Androstina* (parenteral und peroral) eine wesentliche Verkleinerung der Prostata, die Beseitigung der Miktionsbeschwerden und des Residualharns, sowie eine Besserung des Gesamtzustandes. Bei einem 68jährigen Prostatiker, der die Operation verweigerte, war nach der *Androstina*-Behandlung «die Prostata wohl noch etwas vergrößert, jedoch bestimmt kleiner und weicher als vorher, Harn klar, ohne pathologischen Befund, kein Restharn». Erdélyi empfiehlt 1937 die *Androstina-Kur* «bei allen Fällen von inoperabler Prostatahypertrophie». Im Anfangsstadium konnte Schmitz' 1937 bei Prostatahypertrophie die Miktionsbeschwerden durch Verabreichung von *Perandren* beseitigen. Day (1938) versuchte bei über 40 Patienten, die an Prostatahypertrophie leichteren Grades mit 100 ccm nicht übersteigendem Restharn litten, eine Hormonbehandlung mit *Perandren* und konnte in mehr als 50% der Fälle klinisch eine Besserung feststellen. Cary (1938) verabreichte in 26 Fällen von beginnender Prostatahypertrophie *Perandren* und erreichte in 20 Fällen nach 6–12 Injektionen befriedigende bis ausgezeichnete Erfolge. Der Autor empfiehlt die *Perandren*-Behandlung bei allen infolge schlechten



Xiphophorus helleri. Oben: Normales Weibchen (links) und Männchen (rechts). Unten: Weibchen nach Perandren-Behandlung, das die sekundären Geschlechtsmerkmale des Männchens zeigt. Nach Emil Witschi.

und bei den Versuchstieren nach Follikelhormonbehandlung atrophieren. Diese Veränderungen entsprechen, wie Geißendörfer betont, auf den Menschen übertragen «dem Zustand einer Prostata auf der Höhe der Geschlechtsreife».

Hall und Korenchevsky untersuchten den Einfluß des männlichen Sexualhormons auf die Leber bei Ratten. Das Gewicht der Leber nimmt bei normalen Ratten mit dem Alter ab, woraus zu schließen ist, daß sich die Leber beim jungen Tier in einem besonders aktiven Zustand befindet. Bei Ratten, die vor der Geschlechtsreife kastriert werden, ist das Gewicht der Leber niedriger als bei normalen Ratten. Die Einspritzung von männlichem Sexualhormon (z. B. Perandren) *bewirkt bei kastrierten Ratten eine Normalisierung des Lebergewichts, während die Injektion bei normalen Ratten ohne Wirkung auf das Gewicht der Leber bleibt. Die Autoren halten die günstige Wirkung des männlichen Sexualhormons für therapeutisch wertvoll bei der Behandlung von* Leberschädigungen.

1940 untersuchten Korenchevsky und Roß die Beziehungen zwischen Sexualhormonen und Nieren. Die Autoren kommen zu folgendem Ergebnis: Kastration erzeugt bei männlichen Ratten kleine «Kastrationsnieren». Sowohl bei normalen als auch bei kastrierten weiblichen und bei kastrierten männlichen Ratten verursachen die männlichen

Allgemeinzustandes inoperablen Fällen. Bühler (1940) beobachtete im ersten und zweiten Stadium der Prostatahypertrophie nach *Perandren* eine auffallende Besserung der Miktionsbeschwerden und des Allgemeinbefindens. Er empfiehlt die Verabreichung von 25 mg *Perandren* täglich bis zum Eintritt des Erfolges. Eventuell werden anschließend kleinere Dosen gegeben bis zu einer Gesamtdosierung von 300–500 mg. Selbst bei einem Prostatiker im dritten Stadium gelang es, nach Verabreichung von 500 mg Testosteronpropionat die im Mittel 1200 ccm betragende Restharnmenge auf 70–100 ccm zu vermindern. Der Autor weist auf die Bedeutung der prophylaktischen Darreichung von *Perandren* hin. Bei Männern zwischen 50 und 60 Jahren, die über beginnende Miktionsbeschwerden klagen, sei rechtzeitig die Hormontherapie einzuleiten.

Therapeutische Anwendung

Über die erfolgreiche Beeinflussung von Miktionsstörungen verschiedenster Art durch den Testesvollextrakt *Androstina* berichten Bodechtel (1935) und Dietel (1935). Bodechtel führt die günstige Wirkung des männlichen Sexualhormons auf eine bessere Durchblutung des Genitales und der Blase zurück. «Es kommt dabei anscheinend zu einer Erhöhung des Blasentonus, der sich am deutlichsten bei den eigentlichen Sphinkterstörungen bemerkbar macht, wie sie nicht nur bei rein neurogenen Miktionsstörungen, sondern auch bei manchen Cystitisformen und auch bei der Enuresis nocturna vorliegen.»

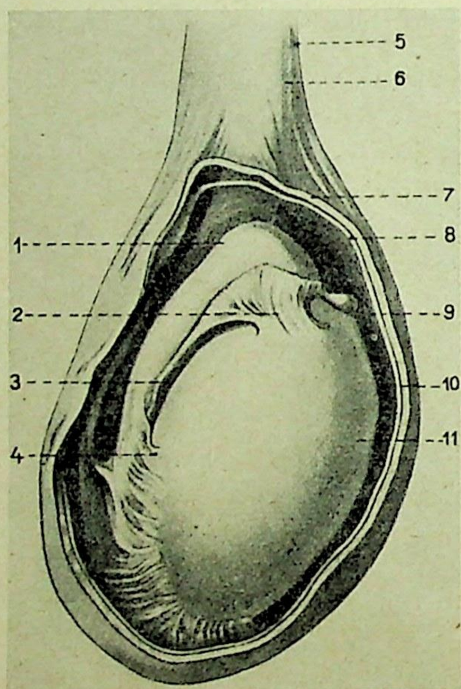
Vasomotorische Störungen: Monti und Ferrari (1940) untersuchten die Wirkung des *Perandren* bei vasomotorischen Störungen und stellten einen günstigen Einfluß des männlichen Sexualhormons fest. Bei einer Patientin, die an Raynaud'scher Krankheit litt, nahmen nach Verabreichung von *Perandren* nicht nur die Schmerzen rasch ab, sondern es besserten sich auch die lokalen Kreislaufverhältnisse, und die trophischen Geschwüre heilten. Weitere günstige Resultate mit *Perandren* sah der Autor bei 2 anderen Fällen von Raynaud'scher Krankheit, einem Fall

Forschungsergebnisse

Sexualhormone (z. B. Perandren) *eine echte Hypertrophie der Nieren und können deshalb als «nephrotrophe» Hormone bezeichnet werden. Mit Ausnahme leichter pathologischer Veränderungen, die durch hohe Dosen von Testosteron in den Nieren normaler weiblicher Tiere bedingt werden, scheinen die männlichen Sexualhormone keine schädliche, sondern eine ausgesprochen günstige Wirkung auf die Nieren zu haben. Auch Pfeiffer, Emmel und Gardner beobachteten eine Hypertrophie der Nieren bei Mäusen nach Zufuhr von männlichem Sexualhormon (Testosteron bzw. Testosteronpropionat).*

1941 ergaben Versuche von Miescher und Gasche mit Perandren *an Ratten, daß «ein Ersatz der Injektions- durch die Perkutantherapie in vielen Fällen durchaus gerechtfertigt ist.»*

Zahlreiche Untersuchungen wurden angestellt, um die Wirkung des männlichen Sexualhormons auf den weiblichen Organismus abzuklären. Die Ergebnisse dieser Versuche lassen jedoch eine einheitliche und eindeutige Erklärung der «paradoxen» Hormonwirkung noch nicht zu. Verschiedene Autoren nehmen einen funktionellen Antagonismus zwischen dem männlichen und den weiblichen Sexualhormonen an. Andere vermuten eine Um-



Hoden eines 30jährigen Mannes. Aus dem von Tunica vaginalis communis und propria gebildeten Sack wurde die dem Beschauer zugekehrte rechte Seitenwand herausgeschnitten. Nach Eberth.

1 Caput epididymidis
2 Ligamentum epididymidis superius
3 Sinus epididymidis
4 Ligamentum epididymidis inferius
5 Funiculus spermaticus
6 Ductus deferens, Gefäße und Nerven
7 Tunica vaginalis communis
8 Tunica vaginalis propria
9 Appendix testis
10 Cavitas serosa
11 Margo anterior testis

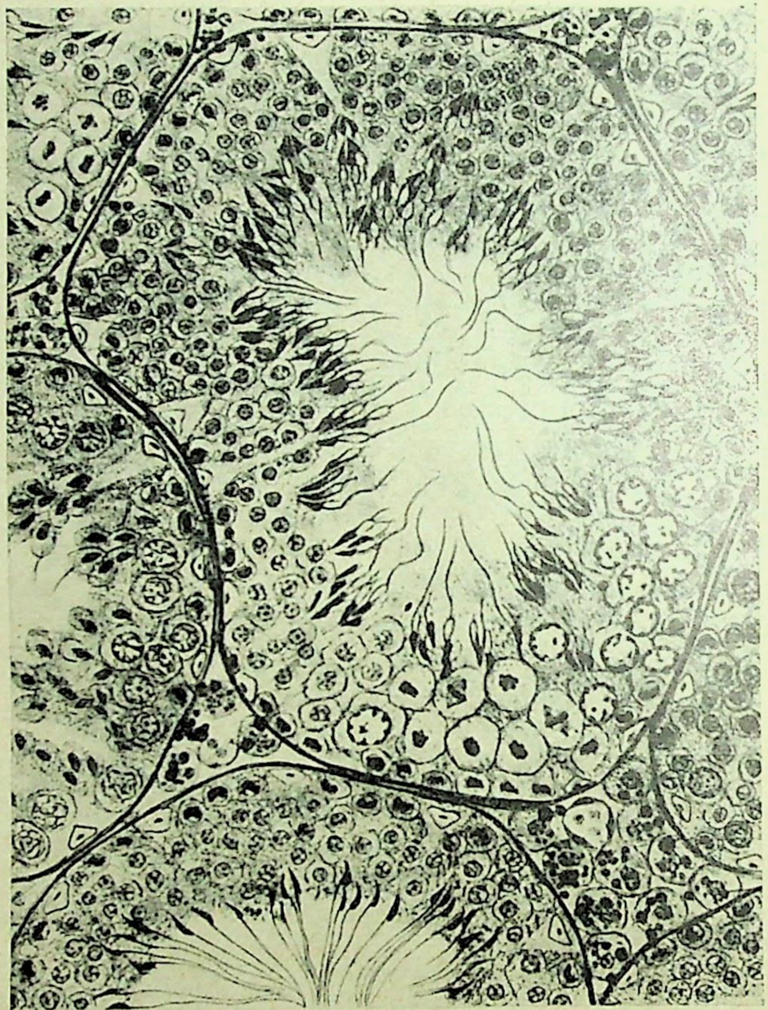
von Erythromelalgie, fünf Fällen von Akrocyanose und drei Fällen von Pernionen. Im allgemeinen wurden Einzeldosen von 10 bis 25 mg *Perandren* injiziert. Sharpey-Schafer (1940) stellte fest, daß *Perandren* bei Männern und Frauen, deren Keimdrüsen normal funktionieren, in hohen Dosen Wallungen hervorruft, dagegen bei kastrierten Frauen und Männern, sowie bei Keimdrüseninsuffizienz spontan auftretende Wallungen zum Verschwinden bringt.

Therapeutische Anwendung

Ulzera: Schulz (1940) berichtet über günstige Resultate der *Perandren*-Behandlung bei Ulzera am Magen-Darm-Traktus. «Bei Männern aller Altersstufen – von 19 bis 56 Jahren – ließen sich recht befriedigende Erfolge erzielen. Von vier Duodenalulzerationen wurden drei völlig zum Verschwinden gebracht, eine erheblich verkleinert. Von pylorischen Ulzerationen wurde eine geheilt, eine blieb unbeeinflußt. Von vier Magenulzerationen vernarbten drei, eine trotzte der Therapie. Es fiel bei vorliegendem Behandlungsmodus die schnelle Hebung des Allgemeinbefindens auf. Die Psyche wurde freier, der Appetit wurde stärker, und das Aussehen besserte sich sehr erheblich.» H. E. Bock (1942) verwendete das männliche Sexualhormon *Perandren* mit gutem Erfolg zu Mastkuren. Vor allem bei Frauen mit Riesengeschwüren des Magens konnte ein Gewichtsanstieg von 40–50% des Ausgangsgewichtes erreicht werden. Der Autor empfiehlt die *Perandren*-Mastkur als paradoxe Hormontherapie bei Magerkeit aller Art, besonders bei reduzierten Magengeschwürskranken, bei Tumorkachektischen usw. Auch muskeldystrophische Männer und Frauen reagieren auf *Perandren* mit Gewichtsanstieg.

Mazzucco und Bassan (1939) behandelten torpide Hautgeschwüre mit *Perandren-Salbe*, und zwar sieben variköse Geschwüre, drei gangränöse Ulzera, fünf Verbrennungen dritten Grades und fünf torpide Geschwüre nach Auskratzung oder Verätzung lupöser Hautherde. Die Patienten befanden sich infolge chronischer Krankheiten wie Lues und Tuberkulose oder infolge hohen Alters in schlechtem Allgemeinzustand. Die therapeutischen Erfolge waren

wandlung des männlichen in weibliches Hormon im Organismus. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß männliches Hormon auch natürlicherweise vom weiblichen Organismus ausgeschieden wird. Wenn auch der Wirkungsmechanismus des männlichen Sexualhormons im weiblichen Organismus nicht restlos abgeklärt werden konnte, so lassen sich doch aus den Tierexperimenten praktisch wichtige Schlüsse hinsichtlich der Behandlung von hormonal bedingten Metrorrhagien, Mastopathien, klimakterischen Störungen *usw. ziehen.*



Mikroskopischer Schnitt durch den Hoden einer weißen Maus.

so befriedigend, daß die Autoren die lokale Testosteronapplikation als die Methode der Wahl für die Behandlung torpider Hautgeschwüre betrachten. Schon nach der ersten Applikation war der günstige Einfluß auf die Granulationen und das Epithelwachstum festzustellen. Es entstanden flache, gut vaskularisierte, nicht entstellende Narben mit einem festen Epithelüberzug. Rezidive wurden nicht beobachtet. Die Autoren bezeichnen die Behandlungsmethode als sehr einfach und schmerzlos. Sie nehmen sogar eine schmerzstillende Wirkung des *Perandren* an.

Therapeutische Anwendung

«Zu den glückhaften, aber sicher nicht zufälligen, hervorragenden Heilwirkungen des *Perandren* jenseits der engeren Sexualsphäre fügt sich» – nach Henschen (1940) – «der kurative Effekt gegenüber dem *Keratoderma senile* der Hände und Fußsohlen des Mannes. Es ist mehr als wahrscheinlich, daß der gleiche Wirkungseffekt auch bei der Parallelerkrankung der Frau auftreten dürfte.» Neben der Heilung des Keratoderms durch *Perandren* stellte Henschen einen günstigen Einfluß auf den *Diabetes* fest. «Da – wie unsere Beobachtung wieder eindrucksam erweist – *Gicht* und Diabetes häufig zusammen- oder hintereinandergekoppelt sind und damit zu einer Kollektivmanifestation einer sich in verschiedenen Richtungen äußernden allgemeinen Schwäche des Stoffwechsels werden (des «Arthritismus» der französischen Medizin), wäre eine therapeutische Wirkung des *Perandren* auch gegenüber diesem Hintergrundszustand des Keratoderms denkbar. Ist doch das Prädilektionsalter der atypischen Gicht gerade das ‚kritische Alter' von Mann und Frau, die Fünfjahrzehntwende, und entwickelt sich doch die atypische Gicht oft im Klimakterium oder im Gefolge einer operativen Wegnahme der Sexualdrüsen.»

Diabetes mellitus: Anita Saurer (1941) verabreichte in 17 Fällen von Diabetes mellitus (Alter 47–75 Jahre) *Perandren*, *Ovocyclin* und *Lutocyclin*. Die Sexualhormonbehandlung führte in 15 Fällen zu «einer Zuckertoleranzverbesserung, die in einer Senkung aller Blutzuckerwerte und einer Verminderung des maximalen An-

Wichtige Literatur über therapeutische Erfahrungen mit Perandren

Literatur

Ausfallserscheinungen nach Kastration, Hypogenitalismus, Ectopia testis usw.

Bauer, Julius, und *Walter Koch.* «Über die therapeutische Wirksamkeit des reinen Hodenhormons.» Wien. med. Wschr., No. 21/22, 1937.

Blériot, M. «Traitement de l'ectopie testiculaire et de l'insuffisance des glandes génitales chez l'enfant, par le propionate de testostérone.» Concours Méd., Vol. 60, No. 11, 1938.

Grignon, C. E. «Ectopie testiculaire guéri par opothérapie orchitique (Propionate de testostérone ou Perandren).» Un. med. Canada, Vol. 67, No. 1, 1938.

Hoff, F. «Hypogenitale Anämie.» Med. Klin., Nr. 3, 1938.

Junet, Robert. «Gynandromorphisme par insuffisance testiculaire chez un adolescent. Efficacité du traitement par le propionate de testostérone (Perandren).» Rev. méd. Suisse rom., Vol. 60, No. 14, 1940.

Korbsch, Roger. «Über die Verkleinerung hypertropher Tonsillen als Nebeneffekt bei der Perandrenbehandlung Jugendlicher.» Med. Welt, Nr. 19, 1939.

Orliac, Pierre. «Le Traitement hormonal de l'Ectopie testiculaire.» Bull. méd. Vol. 53, No. 1, 1939.

Pierris, de C. A., und *Percy Boland.* «Tratamiento Hormonal de la Ectopía Testicular.» Día Méd., Vol. 12, No. 6, 1940.

Pfiffaretti, L. Mario, und *Luis Lepera.* «La hormonoterapia testicular en el tratamiento de la criptorquidea.» Arch. Asoc. Méd. Hosp. Pirovano, Vol. 6, No. 25, 1938.

Roche, Hilary, und *Brian Rhodes.* «Effet du propionate de testostérone chez un eunuque postpubéral.» Rev. méd. Suisse rom., Vol. 58, No. 12, 1938.

Villaret, Maurice, L. Justin-Besancon, A. Rubens-Duval. «Remarques sur les effets du propionate de testostérone dans un cas d'eunuchisme post-pubère.» C. r. Soc. Biol., Vol. 127, No. 7, 1938.

Impotenz, sexuelle Neurasthenie, Neurosen und Psychosen sexuellen Ursprungs, Klimakterium virile, Senilismus usw.

Allmeder, Karl. «Über die gleichzeitige Verwendung natürlicher und synthetischer Testespräparate.» Wien. med. Wschr., Nr. 2, 1939.

Derecq. «Le propionate de testostérone modificateur du terrain humoral.» J. Méd. Par., Vol. 57, No. 28/29, 1937.

Fórizs, Lórant. «A climax virile hormonkezelése.» Orv. Hetil. (Ung.), Jahrg. 83, Nr. 35, 1939.

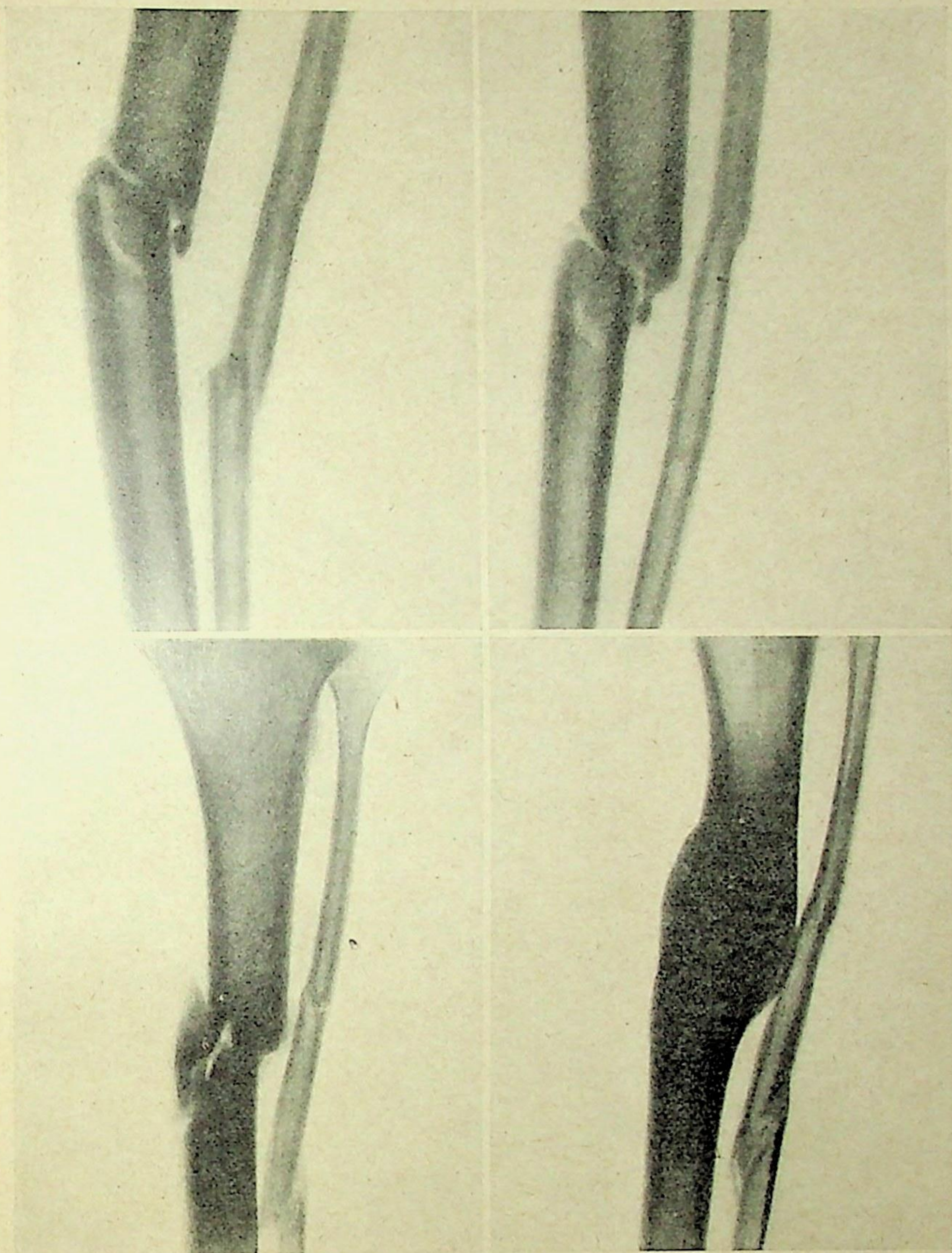
Grote, F. «Die Behandlung der hormonalen Mangelerkrankungen.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 42, 1939.

Haas, A. «Die Behandlung sexueller Neurasthenie mit dem synthetischen Testeshormon Perandren.» Fschr. Ther., H. 12, 1937.

Klein, F. «Zur Frage des Climacterium virile.» Med. Klin. Nr. 7, 1938.

Milco, St. M. «Administration intra-urétrale de l'hormone masculine chez l'homme.» Bull. Sect. Endocrin. Soc. roum. Neur. etc., Vol. 5, No. 10, 1939.

Pick, Robert. «Die hormonale Behandlung der Keimdrüseninsuffizienz beim Manne mit Berücksichtigung des synthetischen Testosteron-Propionats Perandren.» Med. Klin., Nr. 1, 1938.



Wirkung des Perandren auf die Konsolidierung von Frakturen bei alten Männern. Nach Mosti.

Popper, Max. «Meine Erfahrungen mit Perandren.» Sociálně Zdravotní Revue, Jahrg. 5, Nr. 8–9, 1937.

Schmitz, Gisbert. «Erfahrungen mit dem neuen synthetischen Testeshormonpräparat Perandren.» Dtsch. med. Wschr., Nr. 6, 1937.

Venzmer, Gerhard. «Die Behandlung sexueller Störungen mit synthetischem Mannhormon.» Med. Welt, Nr. 22, 1937.

Venzmer, Gerhard. «Neue Ergebnisse der Behandlung mit synthetischen männlichen Sexualhormonen.» Med. Welt, Nr. 36, 1938.

Watanabe, Fumio. «Therapeutische Erfahrungen bei Impotenz durch frühzeitiges Altern, insbesondere über Erfolge mit Perandren.» Kansai Iji, Nr. 367, 1938.

Weiß, O. L. «Behandlung psychischer Alterserscheinungen bei Männern und Frauen mit synthetischem Testeshormon.» Dtsch. med. Wschr., Nr. 7, 1939.

Wugmeister, J. «Sulla composizione e l'uso dell'ormone maschile.» Riv. ital. Ter., Vol. 11, No. 8, 1937.

Prostatahypertrophie

Barella, Augusto. «Il propionato di testosterone nel trattamento dell'ipertrofia prostatica.» Arch. ital. Derm., Vol. 6, No. 3, 1940.

Bühler, F. «Zur Hormonbehandlung der Prostatahypertrophie.» Klin. Wschr., Nr. 11, 1940.

Chaignon, M., und *Georges Pomès.* «Contribution au traitement de l'hypertrophie de la prostate par le propionat de testostérone.» Clinique (Nouv. sér.), Vol. 34, No. 320, 1939.

Franck, G. «Résultats thérapeutiques obtenus pour quelques cas d'hypertrophie de la prostate et d'impuissance par l'androstine et le perandren (Ciba).» Rev. méd. Suisse rom., Vol. 59, No. 2, 1939.

Geißendörfer, Rudolf. «Prostata. Geschlechtshormone und Genese der sog. Prostatahypertrophie.» Leipzig 1940.

Maraini, Bernardino, und *Armando Trabucco.* «Efectos clínicos de las inyecciones de Propionato de Testosterona en el adenoma de la próstata.» Bol. Acad. nac. Med. B. Air., November 1938.

Merk, Klaus. «Über die Verwendung synthetischen Testishormons in der konservativen und chirurgischen Therapie der Prostata-Hypertrophie.» Z. Ur., Bd. 33, H. 9, 1939.

Mosti, Renato. «Il trattamento ormonale dell'ipertrofia prostatica.» Gazz. med. Ital., Vol. 97, No. 7, 1938.

Tettamanti, Juan C. «Tratamiento hormonal del adenoma de próstata.» Rév. med. Rosario, Vol. 30, No. 2, 1940.

Zehn, P. «Die Alters-Prostata.» Hippokrates, Jahrg. 11, H. 33, 1940.

Verschiedene hormonale, insbesondere extragenitale Störungen

Beck, Jenö. «Behandlung des Ulcus cruris mit Testes-Hormonen.» Mschr. ung. Medizin., Jahrg. 12, Nr. 11–12, 1938.

Bock, H. E. «Mastkuren mit männlichem Sexualhormon.» Z. klin. Med., Bd. 140, Nr. 3, S. 422, 1942.

Casiello, Antonio. «Incontinencia Nocturna de Orina. Enuresis. Su tratamiento con el Propionato de Testosterona.» Día Médico, Vol. 12, No. 35, 1940.

stieges der peroralen Glukosebelastungskurven (50 g per os) zum Ausdruck kam. Auch die gleichzeitig kontrollierte Urinzuckerausscheidung ging im allgemeinen zurück».

Therapeutische Anwendung

Knochenbrüche: Bei unkomplizierten Knochenbrüchen mit schlechter Heilungstendenz verabreichte Mosti (1939) zur Anregung der Callusbildung *Perandren*. Es handelte sich um einen 60- und einen 67jährigen Mann mit Frakturen der Tibia und Fibula und um einen 71jährigen mit Fraktur des Humerus. Die Kranken erhielten jeden 3. oder 4. Tag 25–50 mg *Perandren* intramuskulär, insgesamt 175–500 mg. Vom Beginn der Behandlung an war stets reiche Callusbildung zu beobachten. Hagenbach (1941) konnte diese Befunde gelegentlich einer Fraktur der Ulna am eigenen Leibe bestätigen. Er schreibt das Ausbleiben einer Pseudarthrose und die gute Callusbildung dem *Perandren* zu.

Altersschwerhörigkeit: In Fällen von Altersschwerhörigkeit und Ohrensausen bei Männern und Frauen verabreichte Prietzel 1940 *Perandren* und erreichte eine Verringerung bzw. das Verschwinden des Ohrensausens und eine Besserung der Schwerhörigkeit. Der Autor führt die Wirkung des *Perandren* auf eine Senkung des erhöhten Blutdrucks zurück. Es wurden wöchentlich 2mal 25 mg *Perandren* intramuskulär injiziert.

Myopie: Lijó Pavía (1939) verabreichte in einem Fall von hochgradiger Myopie *Perandren* und konnte durch photographische Aufnahmen des Augenhintergrundes objektiv nachweisen, daß sich die schweren Pigmentveränderungen der Netzhaut im Verlaufe der Hormonbehandlung bedeutend besserten. Außerdem hob sich die Sehschärfe merklich.

Akne, Pruritus, Seborrhoe, usw.: Reichert (1939) konnte in zwei Fällen von Akne, in einem Fall von Pruritus senilis und in einem Fall von nervösem Pruritus durch Verabreichung von *Perandren* Heilung erreichen.

Cornbleet und Barnes (1939) konnten in zahlreichen Fällen

Literatur

Felten, P. «Deux observations de malades traités avec succès par les injections de Perandrone.» Bull. Soc. Sci. méd. Luxembourg, p. 58, 1939.
Hagenbach, E. «Perandren bei schlechter Kallusbildung.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 42, 1941.
Henschen, C. «Über das Keratoderma senile volae manuum et plantae pedum und seine Heilung durch Perandren.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 29, 1940.
Horváth, Károly. «A lábszárfekély sexualhormon-kezelése.» Börgyógyasz. Szemle (Ung.), Jahrg. 17, No. 11, 1939.
Kasztriner, Iván. «Néhány szó a férfi nemi hormonjairól.» Orv. Hetil. (Ung.), Jahrg. 84, Nr. 9, 1940.
Lemmerz, A. H., und *O. Köddermann.* «Beitrag zur hormonalen Therapie der Bechterewschen Erkrankung.» Med. Welt, Nr. 52, 1939.
Lijó Pavía, Justo. «Las hormonas testiculares sintéticas en el tratamiento de la miopia grave.» Rev. ot. etc. y Cir. neur. (Arg.), Vol. 15, No. 7, 1939.
Mazzucco, Giorgio, und *Rino Bassan.* «Risultati dell'uso topico del propionato di testosterone nelle ulcerazioni cutanee torpide.» Ormoni, Vol. 1, No. 10, 1939.
Micheloni, Archimede. «Trattamento degli immaturi con propionato di testosterone e con acetato di desossicorticosterone.» Ormoni, Vol. 2, No. 3, 1940.
Monti, Rodolfo, und *Juan Antonio Ferrari.* «Trastornos vasomotores y su tratamiento por la hormona masculina.» Prensa méd. argent., Vol. 27, No. 3, 1940.
Mosti, Renato. «L'azione dell'hormone testicolare sulla consolidazione delle fratture nei vecchi.» Ann. ital. Chir., Vol. 18, No. 3–4, 1939.
Prietzel, F. «Zur Keimdrüsenbehandlung bei Altersschwerhörigkeit.» Mschr. Ohrenkh. usw. (Wien), H. 1, 1940.
Reichert, Theodor. «Zur Behandlung der Akne juvenilis, des Pruritus senilis und des Altersekzems mit dem Testeshormonpräparat Perandren.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 5, 1939.
Saurer, Anita. «Über die Behandlung des Diabetes mellitus mit Keimdrüsenpräparaten.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 51, 1941.
Schulz, Werner. «Die Behandlung der Ulzerationen am Magen-Darmtraktus mit männlichem Sexualhormon.» Med. Klin., Nr. 22, 1940.

Paradoxe Hormontherapie

Benzadón, J. «Mastopatías functionales. Su clasificación y tratamiento.» Rev. méd. Rosario, Vol. 29, No. 11 und 12, 1939.
Coggi, Cesare. «Il propionato di testosterone nel trattamento della metropatia emorragica.» Ann. Ostetr., Vol. 61, No. 6, 1939.
Graulich, Rég. «Quelques notes au sujet du propionate de testostérone.» Brux. med., Vol. 19, No. 30, 1939.
Gregorio De, G. «Inibizione della montata lattea con l'uso del propionato di testosterone.» Rass. Ostetr., Vol. 49, No. 6, 1940.
Guercio, Francesco. «Effetti della terapia con propionato di testosterone in alcuni casi di mastite puerperale.» Atti. Soc. ital. Ostetr., Vol. 35, Suppl. No. 4, 1939.
Horner, Sabine. «Über die Verwendung des Androstins und Perandrens in der Gynäkologie.» Zbl. Gynäk., Jahrg. 62, Nr. 12, 1938.

von Akne nach Verabreichung von *Perandren* günstige Resultate feststellen.

Therapeutische Anwendung

Über gute Erfolge mit *Androstina* bei Akne (sowohl bei Männern als auch bei Frauen) berichten Stättermayer (1939) und Mitterdorfer (1936).

Eine günstige Beeinflussung der Seborrhoe durch *Perandren* beobachtete Spilzinger 1939. Es handelte sich um 2 Fälle von reiner Seborrhoe ohne Akne und Comedonen, um 2 Fälle von Akne vulgaris mit intensiver Seborrhoe und um 1 Fall von Akne rosacea mit Seborrhoe. Die Patientinnen erhielten wöchentlich 3 Injektionen von je 10 mg *Perandren*. Von den 5 Frauen wurden 3 völlig geheilt, und zwar die beiden Fälle von reiner Seborrhoe und der von Akne rosacea. Bei den anderen Patientinnen mit Akne konnte eine bedeutende Besserung der Seborrhoe erreicht werden.

Paradoxe Hormontherapie mit Perandren: Sturgis, Abarbanel und Nader (1940) verabreichten bei *Metrorrhagien* und *Menorrhagien Perandren* (10 mg in Intervallen von 2–4 Tagen) und erreichten mit einer Gesamtdosis von durchschnittlich 40–60 mg völlige Blutstillung. Die Wirkung zeigt sich schon 12 Stunden bis



Akne rosacea mit Seborrhoe vor (links) und während der Perandren-Behandlung (rechts). Nach Jaime M. Spilzinger.

Literatur

Ishii, Seki. «Anwendung von Perandren Ciba, einem männlichen Hormon, bei Frauen.» Naigai Chiryo, Jahrg. 12, Nr. 12, 1937.

Jaeggy, E. «Un cas de méno-métrorrhagie juvénile traité par le Propionate de testostérone (Perandren Ciba).» Helvet. med. Acta, Bd. 7, Nr. 4, 1940.

Laczka, Sándor. «Paradoxe Behandlung mit männlichem Sexualhormon in der gynäkologischen Praxis.» Gyógyászat (Ung.), Jahrg. 79, Nr. 21, 1939.

Latzka, v. Alexander. «Paradoxe (männliche) Hormonbehandlung in der Frauenheilkunde.» Zbl. Gynäk., Jahrg. 64, Nr. 26, 1940.

Matteace, Franco. «Il propionato di testosterone nella terapia ginecologica (Osservazioni cliniche).» Ann. Ostetr., Vol. 62, No. 8, 1940.

Micheloni, Archimede. «Sulla probabile azione di vari ormoni sul calo ponderale fisiologico alla nascita (Comunicazione preventiva).» Med. Ital., Vol. 21, No. 3, 1940.

Migliavacca, Angelo. «Osservazioni cliniche sulla cura di alcune malattie ginecologiche col propionate di testosterone.» Ann. Ostetr., Vol. 60, No. 8, 1938.

Peralta Ramos, Alberto G., und *Emilio O. Colombo.* «Tratamiento de las mastalgias.» Prensa méd. argent., Vol. 26, No. 9, 1939.

Spilzinger, Jaime. «Ensayos clinicos de un nuevo tratamiento de la seborrea (Communicación previa).» Sem. méd. (Arg.), Vol. 46, No. 43, 1939.

Traina-Rao, G. «Applicazioni cliniche dell'ormone sessuale maschile sintetico nel campo ginecologico.» Ann. Ostetr., Vol. 61, No. 5, 1939.

Turpault, M. «Que peut-on obtenir avec le propionate de testostérone? a) chez les porteuses de seins douloureux; b) chez les porteuses de fibromes.» C. r. Soc. franç. Gynéc., Vol. 7, No. 6, 1937.

Vitali, M. «L'influenza del propionato di testosterone sul III tempo del parto.» Atti Soc. ital. Ostetr. Vol. 36, Suppl. No. 2, 1940.

Wanderer. «Alopecia areata maligna fere totalis.» Wien. klin. Wschr., Nr. 52, 1937.

Zambelli, R. «Alcune affezioni vulvo-vaginale su base disendocrina trattate con applicazione locale di ormone sessuale maschile.» Atti Soc. ital. Ostetr., Vol. 35, Suppl. No. 2, 1939.

Zambelli, Remo. «L'ormone sessuale maschile sintetico nella terapia ginecologica e ostetrica.» Monogr. ostetr. gin., No. XI, Milano 1940.

4 Tage nach der ersten Injektion. Die Autoren wendeten die subkutane Injektion an, weil sie eine protrahierte Wirkung gewährleiste. Nur bei sehr starken Blutungen wurde die erste Dosis intramuskulär verabreicht. Die Wirkung des *Perandren* bei Metrorrhagien und Menorrhagien erstreckt sich nach Auffassung der Autoren hauptsächlich auf das Myometrium. Bei einer Anzahl von Frauen mit *Mastopathie* wendete Graulich 1939 *Perandren* mit sehr guten Erfolgen an (3mal wöchentlich 10 mg). Die Knoten in den Brüsten gingen zurück, und die heftigen Schmerzen verschwanden. Bei *Dysmenorrhoe* konnten Salmon, Geist und Walter 1939 in 26 von 30 Fällen durch *Perandren*-Behandlung (250–350 mg während eines Zyklus) subjektive Beschwerdefreiheit erreichen. Zur Prophylaxe und zur Behandlung von *schmerzhaften Nachwehen* und schmerzhafter *Schwellung der Brüste* während des Wochenbettes verabreichte Abarbanel (1939) *Perandren* (10 mg intramuskulär) 15 Minuten bis zwei Stunden nach Ausstoßung der Plazenta. In 88% der Fälle konnten die schmerzhaften Nachwehen vollständig verhindert werden, während bei unbehandelten Frauen in 56% der Fälle leichtere, in 20% starke Schmerzen auftraten. 15 Frauen in der *Menopause* wurden von Radman und Abarbanel wegen schwerer klimakterischer Symptome mit Testosteronpropionat behandelt. In allen Fällen konnten die vasomotorischen Störungen, Wallungen, Schweißausbrüche, Parästhesien usw. völlig behoben werden. Außerdem wurden der Appetit und das Allgemeinbefinden gehoben. Die per injectionem verabreichte Dosis betrug 5 mg subkutan 2–3mal wöchentlich. Nach Verschwinden der Symptome wurde Testosteronpropionat per os gegeben (5–10 mg täglich).

Therapeutische Anwendung

Ovarium

1895 führt Knauer im Tierexperiment die ersten Transplantationen von Ovarien aus.

1902 stellt L. Fraenkel fest, daß bei Kaninchen durch die Entfernung des Corpus luteum nach der Befruchtung das Ausbleiben der Schwangerschaft verursacht wird.

1906 erzeugt Marshall mit einem Auszug aus dem Ovar einer brünstigen Hündin bei einer anderen Hündin den Brunstzustand.

1907–1908 liefern Hitschmann und L. Adler den Nachweis, daß es sich bei bestimmten Veränderungen der menschlichen Uterusschleimhaut nicht um pathologische, sondern um normale zyklische Verhältnisse handelt.

1907 führt Hartje die glandulär-zystische Hyperplasie *auf eine Veränderung im Ablauf des Zyklus zurück.*

1908 erkennt Loeb, daß durch Zerstörung des Corpus luteum in der ersten Hälfte der Schwangerschaft ein Abort herbeigeführt wird.

1911 kommt Steinach auf Grund von Experimenten an Ratten und Meerschweinchen zu der Erkenntnis, daß Ausfallserscheinungen nach Kastration durch Transplantation von Ovarien behoben werden können.

1911 rufen Bernhard Aschner und Grigoriu mit Plazentarextrakten beim virginellen Meerschweinchen reichliche Milchsekretion hervor.

1912 stellt L. Adler nach Injektion von Ovarialextrakten am Uterus infantiler Tiere Veränderungen fest, die den natürlichen Brunsterscheinungen ähneln.

1912–1913 erzeugt Fellner mit wässerigen Alkohol-Ätherextrakten aus Plazenta, Eihäuten und Corpus luteum Wachstumserscheinungen am Uterus und Veränderungen der Uterusschleimhaut, die den natürlichen Schwangerschaftsveränderungen ähneln. Unter dem Einfluß dieser Stoffe kommt es am überlebenden Meerschweinchenuterus zu kräftigen Kontraktionen.

Ovarium

Therapeutische Anwendung

Die Richtlinien für die Therapie mit weiblichen Sexualhormonen ergeben sich aus den Erkenntnissen, die im Tierexperiment und durch klinische Beobachtung gewonnen wurden. Follikelhormon und Corpus-luteum-Hormon erweisen sich im Tierversuch als Substanzen mit völlig verschiedenen Funktionen. Zu den Aufgaben des Follikelhormons gehört die Proliferation der Funktionalis im Endometrium in der ersten Hälfte des Menstruationszyklus. Das Corpus-luteum-Hormon dagegen verwandelt die proliferierte Funktionalis in die Sekretionsschleimhaut. Für die Behandlung der Amenorrhoe ergibt sich daraus, daß in der ersten Hälfte des Menstruationszyklus ein Follikelhormonpräparat wie *Ovocyclin* verabreicht werden muß und ein Corpus-luteum-Hormonpräparat wie *Lutocyclin* erst nach beendeter Proliferation des Endometriums zugeführt werden darf. Bei glandulär-zystischer Hyperplasie, die durch Follikelpersistenz verursacht wird, ist *Lutocyclin* angezeigt, das die Blutung aus den Nekrosen des hyperproliferierten Endometriums beendet.

Follikelhormon wirkt ferner turgeszierend auf das weibliche Genitale und vor allem fördernd auf das Wachstum des Uterus. Dementsprechend ist *Ovocyclin* bei *Hypoplasia uteri* indiziert und bei *Dysmenorrhoe, verstärkter Regelblutung, habituellem Abort,* sowie *Sterilität, soweit sie durch eine Uterushypoplasie verursacht werden.* Der stimulierende Einfluß des Follikelhormons auf die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, vor allem auf das Wachstum der Brustdrüse, läßt sich bei den entsprechenden Erscheinungen des Hypogenitalismus therapeutisch verwerten.

Das Follikelhormon beeinflußt, wie Experimente an juvenilen, kastrierten und senilen Tieren ergaben, den gesamten Organismus. Diese Erkenntnis bestimmte schon sehr frühzeitig die Hor-

Forschungsergebnisse

1913 erreicht Bernhard Aschner durch subkutane Injektion von Plazentarextrakten eine excessive Hyperämie der Genitalorgane.

1913 isoliert E. Herrmann aus dem Corpus luteum ein ungesättigtes Phosphatid, mit dem bei jungen Kaninchen Hyperämie des gesamten Genitalapparates, Auflockerung und Schwellung der Uterusschleimhaut, Sekretion der uterinen Drüsen und der Brustdrüsen hervorgerufen werden.

Nach Butenandt lassen sich die Ergebnisse der klassischen Kastrations-, Transplantations- und Injektionsversuche wie folgt zusammenfassen:

«1. Kastration eines infantilen weiblichen Tieres führt zu dauerndem Infantilismus, die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere unterbleibt.

2. Kastration eines geschlechtsreifen weiblichen Tieres bewirkt Atrophie der Genitalorgane, Aufhören von Brunst- und Menstruationszyklen.

3. Durch Implantation reifer Ovarien sind die sinnfälligsten Kastrationsatrophien zu beheben.

4. Gleiche Wirkungen erzielt man mit Ovarialextrakten.»

1914 finden Seitz, Wintz und Fingerhut Agomensin *und* Sistomensin.

1920 berichtet Steinach über Reaktivierungsversuche mit Ovarien.

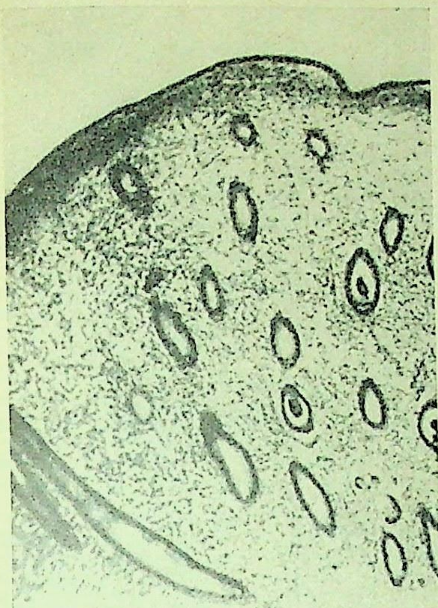
1923 finden Allen und Doisy im Follikel und in der Follikelflüssigkeit ein Hormon, das Kastrationsatrophien am weiblichen Organismus zu beheben vermag.

1925 erkennt Loewe, daß mit Blut und mit Harn von Frauen Follikelhormonwirkungen erzeugt werden können.

1927 finden Aschheim und B. Zondek im Blut und im Harn von schwangeren Frauen Follikelhormon in großen Mengen.

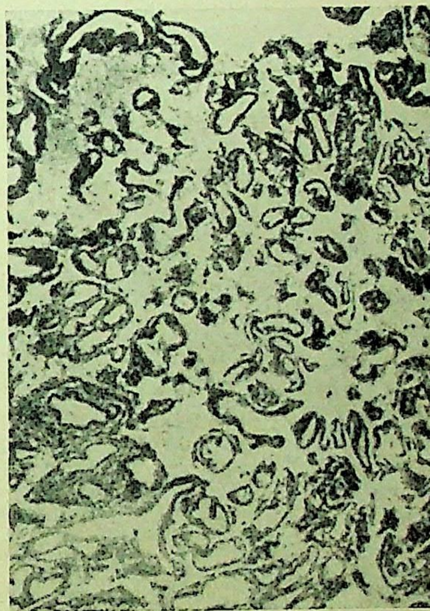
1929 stellen Corner und Allen fest, daß Extrakte des Corpus luteum den Umbau der proliferierten in die Sekretionsschleimhaut des Uterus bewirken.

1929 gelingt es Doisy und Butenandt unabhängig voneinander, aus Schwangerenharn Follikelhormon in kristallisierter Form darzustellen (Oestron).





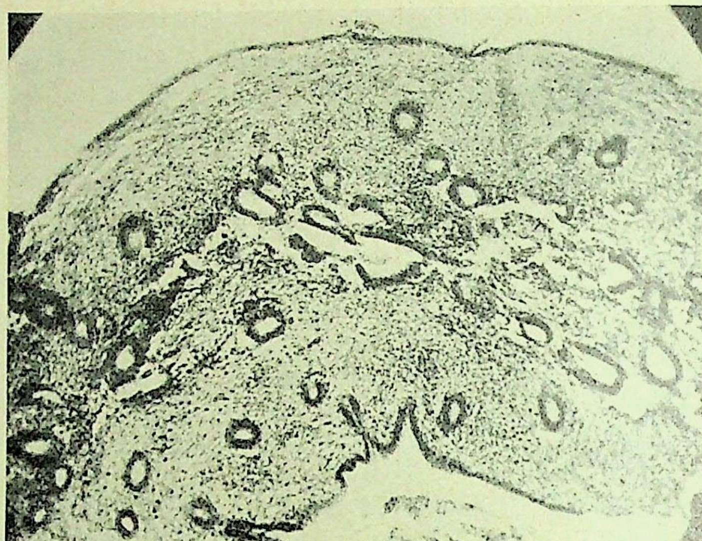




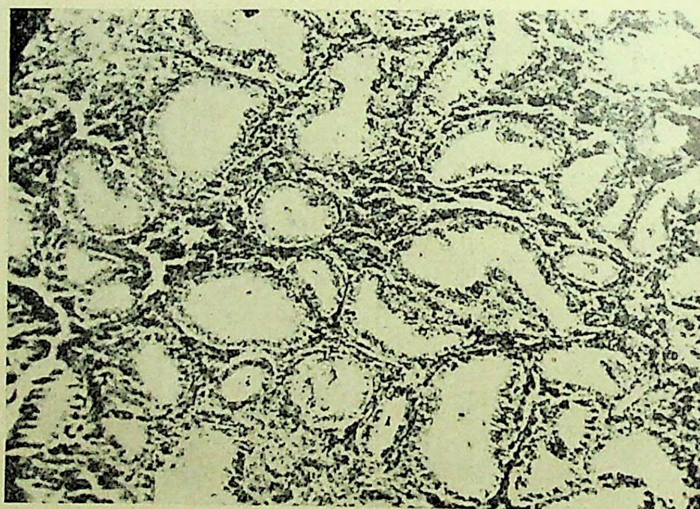
Menschliche Uterusschleimhaut. a) Frühes Proliferationsstadium, b) spätes Proliferationsstadium, c) Sekretionsstadium, d) Status intra menstruationem. Nach C. Clauberg.

1929 *findet Marrian im Schwangerenharn das Pregnandiol, das später als physiologisch unwirksame Ausscheidungsform des Corpus-luteum-Hormons (Progesteron) erkannt wird.*

1930 *arbeitete Clauberg ein Testverfahren zum Nachweis des Corpus-luteum-Hormons aus, das darauf beruht, «an infantilen Kaninchen durch Follikelhormonvorbehandlung zunächst denjenigen Zustand*



Atrophisches Endometrium bei einer kastrierten Frau. Nach P. N. Damm.



Funktionsfähiges Endometrium derselben Frau nach Behandlung mit Follikelhormon und Corpus-luteum-Hormon. Nach P. N. Damm.

montherapie der klimakterischen Störungen und der Beschwerden nach Kastration durch Operation oder Bestrahlung. Eine tierexperimentell festgestellte Funktion des Corpus-luteum-Hormons besteht in der Auflockerung der Uterusmuskulatur. Therapeutisch zeigte sich ein günstiger Einfluß des Corpus-luteum-Hormons in Fällen von *Dysmenorrhoe*, *habituellem Abort* und *Sterilität*, die auf *Rigidität der Uterusmuskulatur zurückzuführen sind.*

Therapeutische Anwendung

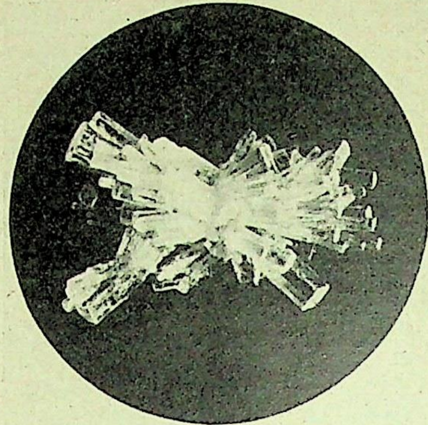
Ferner sei darauf hingewiesen, daß die im Tierexperiment festgestellte hyperämisierende Wirkung des Follikelhormons bei zahlreichen Krankheitszuständen (z. B. bei entzündlichen oder spastischen Zuständen), auch bei extragenitalen Störungen, therapeutisch verwertet wird. So erwies sich die Anwendung des Follikelhormons z. B. bei *Blaseninkontinenz* klimakterischer Frauen, bei *Durchblutungsstörungen* (Teitge, 1937, Ratschow, 1939), bei *Migräne* (Bühler, 1939) usw. häufig als therapeutisch wertvoll.

Korbsch (1937) konnte bei 4 an *Magengeschwüren* erkrankten Männern röntgenologisch und gastroskopisch gute Resultate der Follikelhormonbehandlung feststellen. Schulz (1939) behandelte 9 Männer, die an Ulcus ventriculi bzw. duodeni litten, mit Follikelhormon, Winternitz'schen Bauchwickeln und mit der Kalk'schen Diät. Bei optimaler Dosierung erreichte er ebenfalls günstige Resultate. Mutke (1939) wendete bei 18 Männern und 7 Frauen Follikelhormon an und sah ein rasches Nachlassen der Beschwerden. Ueber 50% der Fälle wurden röntgenologisch geheilt entlassen. Andere Autoren (Parade, 1940, Focken, 1941, Schittenhelm, 1942) verabreichen bei Männern außer dem Follikelhormon Testosteronpropionat. Zur Behandlung des Ulcus ventriculi und des Ulcus duodeni empfiehlt sich folgende Dosierung: 4 Wochen lang 3mal wöchentlich 1 mg *Ovocyclin P*, bei Männern außerdem 1–2mal wöchentlich 25 mg *Perandren.*

Wobker (1940) nützte die gefäßerweiternde Wirkung des Follikelhormons bei der Behandlung von *Frostschäden* bei Soldaten aus, und zwar behandelte er 45 Fälle von Frostschäden 1. und

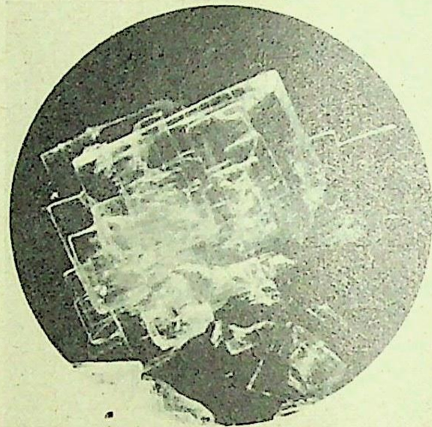


Progesteron-Kristalle.



Oestradiol-Kristalle.

der Uterusschleimhaut künstlich zu schaffen, welcher dem Zeitpunkt des Follikelsprunges entspricht, und dann durch nachfolgende Zufuhr des Hormons den Nachweis der prägraviden Umwandlung dieser Schleimhaut zu erbringen».



Oestradioldipropionat-Kristalle.

1930 isoliert Marrian aus Schwangerenharn Oestriol.

1932 erreichte Kaufmann bei einer kastrierten Frau mit Follikelhormon die Proliferation und mit Corpus-luteum-Hormon den Umbau des Endometriums in eine Sekretionsschleimhaut mit anschließender Menstruationsblutung.

1933 gelingt es Schwenk und Hildebrandt, durch katalytische Reduktion des Oestrons Oestradiol darzustellen.

1934 stellen fast gleichzeitig und völlig unabhängig voneinander Butenandt, Slotta, Max Hartmann und Wettstein, sowie Allen und Wintersteiner

2. Grades mit Follikelhormonsalbe. «Der therapeutische Erfolg war in allen Fällen ausgezeichnet, und die Heilung schien in kürzerer Zeit zu erfolgen als nach Anwendung der bisher gebräuchlichen Frostheilsalben.»

Therapeutische Anwendung

Schon lange vor der Einführung der Reinhormone in die Therapie wurde von zahlreichen Autoren über auffallende therapeutische Erfolge mit Ovarialextraktpräparaten berichtet, und noch heute werden z. B. *Agomensin*, *Sistomensin* und *Prokliman* in bestimmten Fällen von Ovarialinsuffizienz mit Erfolg angewendet.

Aus der umfangreichen Literatur über die Therapie mit Reinhormonen und mit Vollextrakten ergeben sich gewisse Richtlinien für die Anwendung der beiden Gruppen von Hormonpräparaten. So sind z. B. Reinhormone vor allem bei Zyklusstörungen indiziert, wenn es sich um die Substitution des Follikelhormons (bei Amenorrhoe usw.) oder um die Substitution des Corpus-luteum-Hormons (bei glandulär-zystischer Hyperplasie usw.) handelt. Vollextrakte dagegen kommen vor allem bei Ausfallserscheinungen in Betracht. Im folgenden seien kurz einige neuere Erfahrungen mit den Reinhormonpräparaten der Ciba, *Ovocyclin* und *Lutocyclin*, wiedergegeben.

Amenorrhoe: F. Ludwig (1939) erzielte bei Amenorrhoe mit der Verabreichung von *Ovocyclin* und *Lutocyclin* günstige Resultate. «Wenn in leichteren Fällen kleinere Mengen *Ovocyclin* schon zu einem Erfolg führen können, so muß bei längerem Ausbleiben der Menstruation zu höheren Dosen gegriffen werden. Nach dem bekannten Kaufmann'schen Behandlungsschema erhalten die Patienten in den ersten 14 Tagen je 5mal 1 ccm *Ovocyclin P* (Oestradioldipropionat) zu 5 mg intramuskulär eingespritzt. In der darauffolgenden Sekretionsphase wird an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je Tag 1 ccm *Lutocyclin* zu 5 mg intramuskulär verabfolgt. Mit dieser Behandlungsmethode gelingt es beinahe ausnahmslos, bei sekundärer Amenorrhoe auf den gewünschten Termin eine Menstruation zu erreichen. Im folgenden

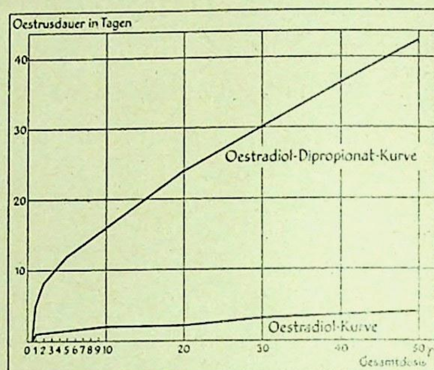
das Corpus-luteum-Hormon Progesteron dar. Von der Ciba wird Progesteron unter der Bezeichnung Lutocyclin *fabrikmäßig hergestellt.*

Forschungsergebnisse

1934 findet Max Hartmann Allo-Pregnandiol als weitere Ausscheidungsform des Progesterons im Harn.

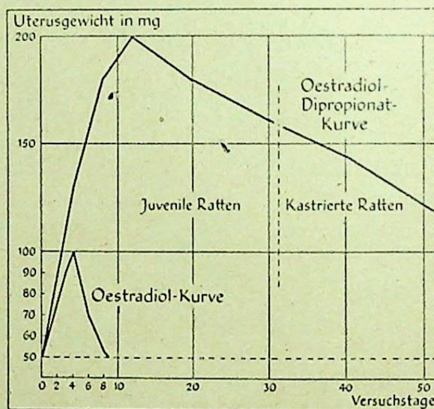
1935 lassen Untersuchungen von Doisy, Mac Corquodale und Thayer vermuten, daß Oestron eine Ausscheidungsform des genuinen Follikelhormons (Oestradiol) ist. Die Autoren gewinnen Oestradiol aus Ovarien von Schweinen.

1937 finden K. Miescher, Scholz und Tschopp in ausgedehnten Versuchen an Ratten unter Festlegung von Zeitwirkungskurven, daß Oestradioldipropionat eine außerordentlich intensive und anhaltende Wirkung besitzt, die diejenige des freien Hormons erheblich übersteigt. Oestradioldipropionat wird unter der Bezeichnung Ovocyclin P *von der Ciba fabrikmäßig hergestellt.*



Wirkung von Oestradiol und Oestradioldipropionat auf die Oestrusdauer bei kastrierten Ratten.

1938 gelingt es Miescher und Kägi, Progesteron aus Dehydro-androsteron aufzubauen. Neben Progesteron gewinnen sie ein Strukturisomeres des Progesterons, das Neo-Progesteron. Weitere Untersuchungen (Ruzicka, Inhoffen) führten zur Entdeckung des Anhydrooxyprogesterons, das im Gegensatz zum Progesteron oral wirksam ist (Lutocyclin-*Tabletten*).



Wirkung von Oestradiol und Oestradioldipropionat auf das Uterusgewicht bei juvenilen und kastrierten Ratten.

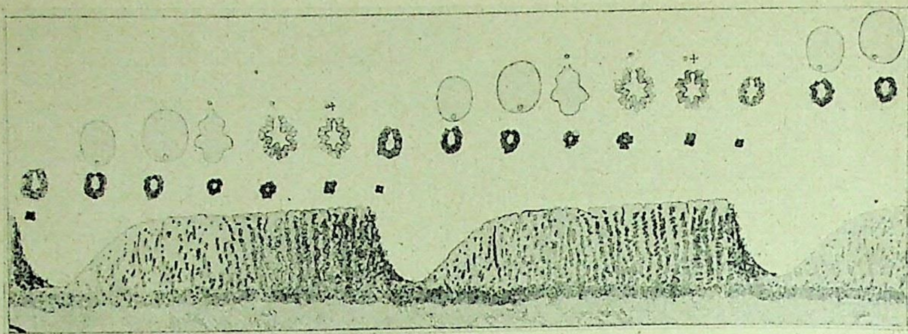
Menstruationszyklus kann man dann die entsprechenden Hormondosen schon wesentlich herabsetzen. Sehr oft ist es gar nicht mehr notwendig, die Hormonpräparate parenteral zu verordnen, sondern es genügt, das *Ovocyclin* in Tabletten à 1 mg per os zu verabreichen.» Lauterwein (1940) behandelte in Fällen von Amenorrhoe seine Patientinnen erfolgreich mit *Ovocyclin P*-Injektionen oder *Ovocyclin*-Tabletten und löste durch Nachbehandlung mit *Lutocyclin* die Blutung aus. Bei Kastrationsamenorrhoe benötigte er zur Auslösung der Menstruationsblutung 15–25 mg *Ovocyclin P* oder 120 mg *Ovocyclin* in Tablettenform.

Therapeutische Anwendung

Hypogenitalismus: Escamilla und Lisser (1940) behandelten eine 34jährige Frau, die die typischen Merkmale des Hypogenitalismus aufwies, mit *Ovocyclin.* Verschiedene Symptome, wie das Fehlen der Libido und des Orgasmus, sowie die hochgradige Nervosität verschwanden hierauf. Fünf Monate nach Beginn der Behandlung (3mal wöchentlich 5 mg *Ovocyclin P* subkutan) trat zum ersten Mal die Menstruation ein. Später vergrößerten sich auch die Brüste, und die Behaarung nahm zu.

Klimakterische Störungen: Bei 14 Frauen mit verschieden schweren klimakterischen Störungen verabreichten Geist und Mitarbeiter (1939) *Ovocyclin* (2–3mal wöchentlich 1–5 mg). Mit Injektionen von 5 mg konnten die Symptome rasch zum Verschwinden gebracht werden. Der Vaginalabstrich zeigte schon nach 10 mg eine Erhöhung des Hormonspiegels. Dorr und Greene (1939) behandelten 62 klimakterische Frauen mit *Ovocyclin.* Sie stellten vor allem die lang andauernde Wirkung des Oestradioldipropionats fest, das dem Oestradiolbenzoat und dem Oestron deutlich überlegen sei. Auch Wenner und Joël (1939) berichten über Erfolge mit *Ovocyclin* bei Ausfallserscheinungen im Klimakterium.

Kraurosis, Pruritus vulvae usw.: Mac Bryde (1939) empfiehlt die Anwendung von Oestradiolsalbe zur Behandlung von Brustwarzenrhagaden der Wöchnerinnen, von Kraurosis und Pruritus vulvae, zur Anregung des Mammawachstums usw. Er



Schematische Darstellung der normalen zyklischen Veränderungen in den Ovarien und ihres Einflusses auf das Endometrium. Nach R. Schröder.

R. Schröder zieht hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen den zyklischen Veränderungen im Ovarium und im Endometrium folgende Schlüsse aus dem Tierexperiment und der klinischen Beobachtung:

1. Die Proliferationsphase im Endometrium entwickelt sich nur, wenn gleichzeitig reifende Follikel im Ovar vorhanden sind.

2. Die Sekretionsphase ist nur nachweisbar, wenn ein Corpus luteum vorhanden ist.

3. Bei beginnender menstrueller Abstoßung wird gleichzeitig ein in Rückbildung begriffenes Corpus luteum vorgefunden.

4. Nachdem die Epithelialisierung der uterinen Wundfläche stattgefunden und die neue Proliferation begonnen hat, wird zugleich ein neuer Follikel in beginnender Reife angetroffen.

R. Schröder gab wichtige Aufschlüsse über die Aetiologie und die Pathogenese der verschiedenen ovariellen Störungen. Die Ursache kann in einer vegetativen oder aber in einer generativen Ovarialinsuffizienz liegen. Die vegetative Ovarialinsuffizienz ist in erster Linie durch Abweichungen am Genitalapparat gekennzeichnet, vor allem durch die Hypoplasia uteri, *die häufig zu* Dysmenorrhoe, verstärkter Regelblutung, habituellem Abort *oder* Sterilität *führt.*

Die vegetative Ovarialinsuffizienz drückt sich nicht selten auch in einer Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale *aus. Somatische und psychische* «Ausfallserscheinungen»,

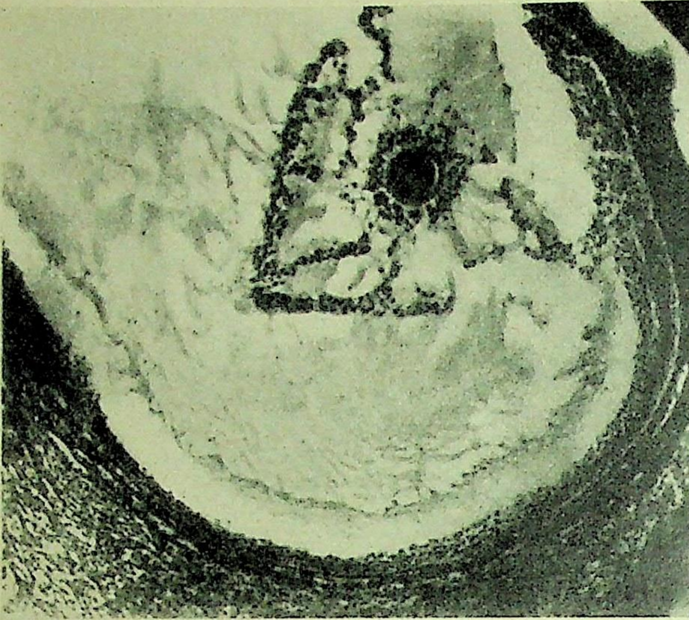
konnte feststellen, daß follikelhormonhaltige Salben neben ihrer allgemeinen auch eine kräftige lokale Wirkung ausüben. Das Wachstum der Mammae konnte z. B. durch Applikation von Oestradiolsalbe erheblich stärker beeinflußt werden als durch Zufuhr gleicher Hormondosen in Form von Injektionen. Wenner und Joël (1939) erreichten in drei Fällen von Pruritus vulvae Dauerheilung durch Verabreichung von *Ovocyclin*, auch ein hartnäckiger Pruritus bei Diabetes sprach auf die *Ovocyclin*-Behandlung an.

Therapeutische Anwendung

Vaginitis: Bei seniler Vaginitis konnten Greene und Dorr 1939 durch Verabreichung von *Ovocyclin P* (2–4mal wöchentlich 1 mg) symptomatische Beschwerdefreiheit und objektive Heilung erreichen. Überzeugend waren auch die Erfolge der *Ovocyclin*-Behandlung bei infantiler Vaginitis. Größere Kinder erhielten 4–5 Dosen von je 1 mg *Ovocyclin P* in Abständen von 7–14 Tagen injiziert, kleinere Kinder entsprechend weniger.

Endometritis, Salpingitis usw. Bei Endometritiden nach Geburt oder Fehlgeburt verabreichten Wenner und Joël 1939 *Ovocyclin P* intramuskulär. Sie konnten in allen Fällen vollständige Heilung erreichen. Bei chronischer Eileiterentzündung empfiehlt Clauberg die Anwendung des Follikelhormons, das auf das Wachstum der Tuben fördernd wirkt, auf das gesamte Gefäßzufuhrgebiet der Tuben einen hyperämisierenden Einfluß ausübt und die Epithelien der Tubenschleimhautoberfläche zur Proliferation anregt. Er konnte feststellen, daß nach Behandlung mit Follikelhormon vorher verklebte Tuben besser oder überhaupt erst durchgängig wurden. In zahlreichen Fällen kann die Fortpflanzungsfähigkeit auf diese Weise wieder gewonnen werden.

Haarausfall: In zwei Fällen von Alopezie stellte Tscherne 1939 die günstige Wirkung von *Ovocyclin* fest. So behandelte er eine frühzeitig gealterte Frau mit vollständiger Glatze wegen einer starken Colpitis senilis mit *Ovocyclin* (6mal 5 mg in viertägigem Abstand). Die Kranke erholte sich auffallend rasch, und es stellte sich ein lebhaftes Haarwachstum ein. Eine Kontrollunter-



Reifer Follikel (Kaninchen) mit Ei. Nach C. Clauberg.

besonders im Klimakterium, *sind ebenfalls eine Folge der vegetativen Ovarialinsuffizienz. Es handelt sich dabei nach Schröder vor allem um «Motilitätsstörungen und Sekretionsstörungen mit schlechter und unausgeglichener Blutverteilung, vielfach Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Unlust, auch Neigung zu allerhand Exanthemen der Haut,* Akne, *Herpes, Funktionsstörungen der Augen, psychische Labilität». Auch die Glykogenproduktion der Scheide nimmt nach Schröder infolge vegetativer Ovarialinsuffizienz ab. Die Widerstandsfähigkeit gegenüber Fremdkeimen sinkt, und es kommt häufig zu* Entzündungen der Scheidenwand.

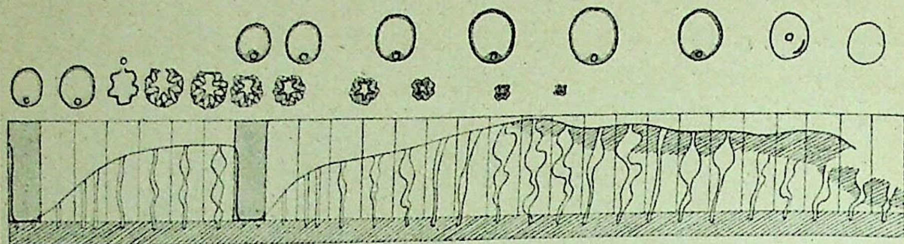
Dysmenorrhoe, Sterilität, habituelles Abortieren können auch auf Rigidität der Uterusmuskulatur zurückzuführen sein. In diesen Fällen handelt es sich um einen Mangel an Corpus-luteum-Hormon. Andere Störungen sind die Folgen generativer Ovarialinsuffizienz. So ist die verzögert wiederkehrende Regel *nach Schröder darauf zurückzuführen, «daß eine Gruppe von Follikeln die Reifung beginnt, aber nicht damit zum Abschluß kommt, sondern vorher degeneriert und erst*

suchung nach ca. ¾ Jahren ergab, daß die Kranke dichtes, weiches und leicht gelocktes Haar hatte. Tscherne behandelte ferner eine kastrierte Frau, die neben anderen hormonalen Störungen eine fast völlige Alopezie aufwies, mit *Ovocyclin* (5mal 5 mg in dreitägigen Abständen). Die Therapie hatte zur Folge, daß der Haarausfall aufhörte und ein rasches Wachstum neuer, dichter und festsitzender Haare einsetzte.

Therapeutische Anwendung

Zur Hemmung der Lactation: Wenn z. B. bei Totgeburt oder unterbrochener Schwangerschaft die Milchsekretion gehemmt werden soll, so ist Follikelhormon indiziert. Wenner und Joël (1939) gelang es, durch Verabreichung von je 10 mg *Ovocyclin* am ersten und zweiten Tage nach der Geburt den Milcheinschuß gänzlich zu verhindern.

Glandulär-zystische Hyperplasie: Wenner (1940) berichtet über sieben Fälle von glandulär-zystischer Hyperplasie, die er mit *Lutocyclin*-Tabletten behandelte. Wie er feststellen konnte, eignet sich *Lutocyclin* «zur Stillung der Blutungen und zur prophylaktischen Behandlung bei Rezidivgefahr durch Verabreichung jeweils in der zweiten Zyklushälfte. Ganz besonders bewährt sich das Präparat bei juvenilen Blutungen». Wie Wenner und Joël 1939 betonen, sind 220–300 mg Anhydro-oxy-progesteron (*Lutocyclin*-Tabletten) notwendig, um das im Stadium der Proliferation befindliche Endometrium in die Sekretionsphase mit anschließender Menstruation überzuführen. Lauterwein (1940) erreichte ebenfalls mit der Verabreichung von 300 mg *Lutocyclin* in Tablettenform bei Metrorrhagien die Umwandlung des proliferierten Endometriums in die Sekretionsphase und brachte damit die Blutungen zum Stehen. Die histologische Untersuchung von Uterusschleimhautstückchen vor und nach der *Lutocyclin*-Behandlung ergab in 40 von 44 Fällen (unregelmäßige Blutungen infolge Schleimhauthyperplasie oder Amenorrhoe) einen Effekt im Sinne der Corpus-luteum-Wirkung. «In Übereinstimmung damit traten regelmäßige Blutungen auf, die in Form und Stärke von der normalen Menstruationsblutung nicht zu unterscheiden waren.»

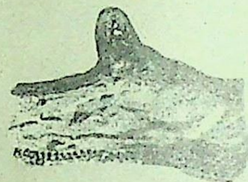


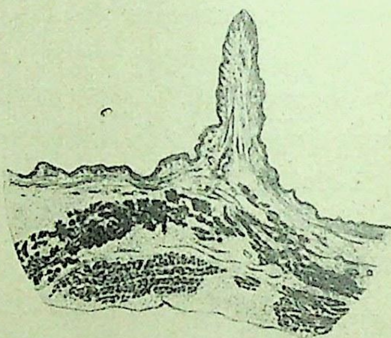
Schematische Darstellung der Entwicklung der glandulär-zystischen Hyperplasie. Nach R. Schröder.

dann ein nachdrängender Follikel die Reife vollständig erreicht». *Bei der* Amenorrhoe *kommt es häufig nicht zur Follikelreife, es wird kein Eibett gebildet, und die Menstruation (Abstoßung des Eibettes) bleibt aus.*

R. Schröder stellte als Erster die Theorie auf, daß die glandulär-zystische Hyperplasie *auf Follikelpersistenz zurückzuführen sei. Er warnt deshalb vor Anwendung von Follikelhormon bei diesem hyperhormonalen Zustand.*

Versuche von de Jongh und Laqueur, die von Fellner bestätigt wurden, ergaben, daß Follikelhormon nicht nur das Wachstum der Brüste fördert, sondern auch die Brustdrüse für die Milchsekretion vorbereitet. Dagegen zeigte es sich in diesen Versuchen, daß Follikelhormon auf die Lactation selbst hemmend wirkt. Die Lactation tritt erst ein, nachdem der erhöhte Follikelhormonspiegel im Blut und Harn gesunken ist.

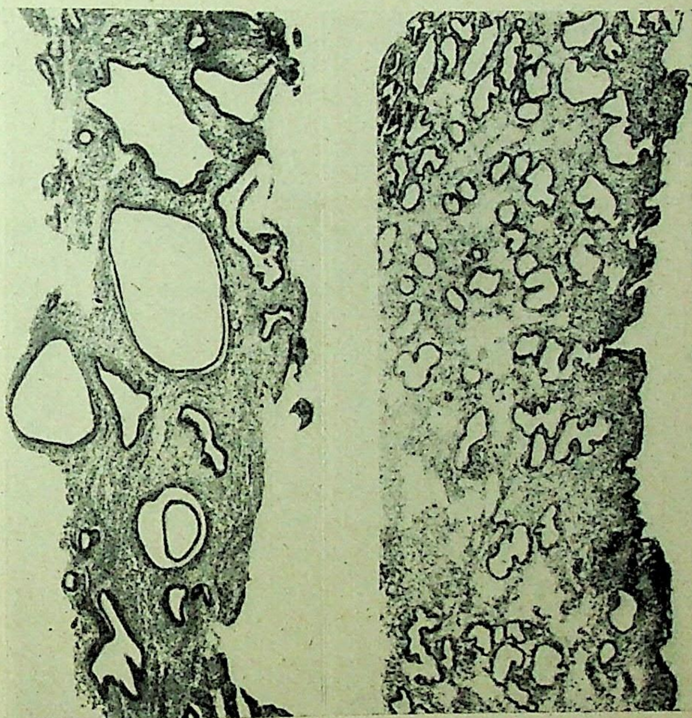




Längsschnitte durch Mammae von Meerschweinchen. Infantilkastrat unbehandelt (oben) und nach Follikelhormonbehandlung. Nach C. Clauberg.

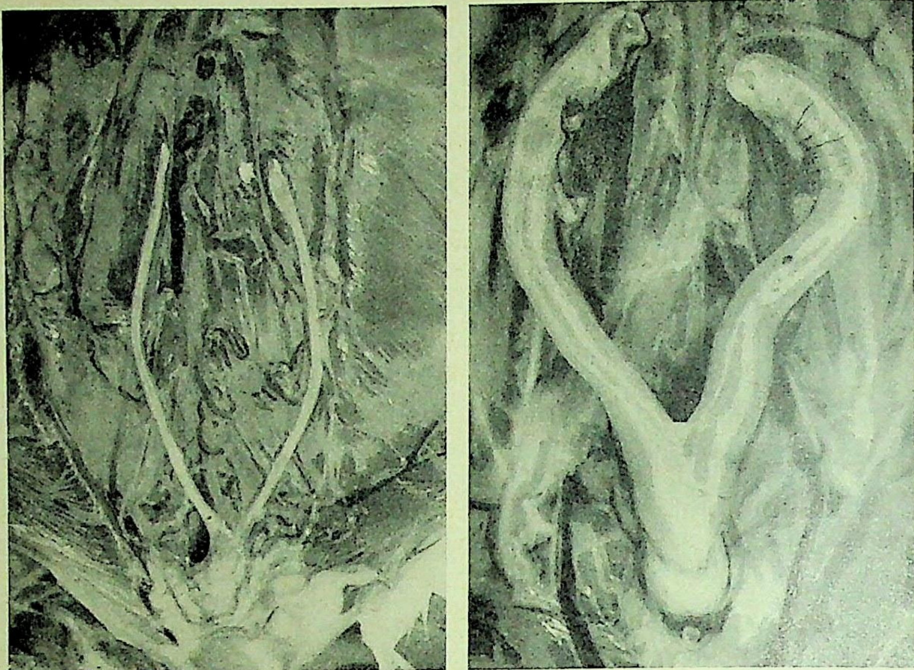
Habitueller und drohender Abort: In 20 Fällen von habituellem und drohendem Abort verabreichten Wenner und Joël 1939 *Lutocyclin* intramuskulär. Die Schwangerschaft konnte in 15 Fällen erhalten werden. Die Autoren geben bei drohendem Abort täglich 1–2 mg *Lutocyclin* intramuskulär; sobald die Symptome zurückgehen, genügen weitere 3–6 mg, nehmen sie zu, so ist die tägliche Dosis auf 5–10 mg zu erhöhen, ebenso zur Zeit der fälligen Menstruation. Als Ergänzung der Injektionen verabreichen die Autoren neuerdings Corpus-luteum-Hormon per os (*Lutocyclin*-Tabletten). Bei habituellem Abort soll die Hormontherapie schon prophylaktisch eingeleitet werden. In einem Fall, bei dem in den ersten Monaten der Schwangerschaft das Corpus luteum graviditatis mit einem Ovarialtumor entfernt wurde, gelang es, durch mittlere Dosen von Corpus-luteum-Hormon die Schwangerschaft zu erhalten.

Therapeutische Anwendung



Endometrium einer Frau mit glandulär-zystischer Hyperplasie vor (links) und nach Behandlung mit Lutocyclin-Tabletten (rechts). Nach Carl Lauterwein.

Forschungs-
Ergebnisse



Uterushörner einer normalen Ratte (links) und einer Ratte desselben Wurfes nach Ovocyclin-Behandlung (rechts). Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba.

Wichtige Literatur über therapeutische Erfahrungen mit Ovocyclin und Lutocyclin

Koller, O. «Einige Bemerkungen zur Hormontherapie bei der Amenorrhoe.» Praxis, Nr. 15, 1941.

Koller, Th., und *K. Anderes.* «Über Erfahrungen bei der Behandlung mit Ovarialhormon.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 1/2, 1942.

Labhardt, A. «Genitalekzem.» Ars Medici, Jahrg. 30, Nr. 9, 1940.

Labhardt, A. «Die Ätiologie und Therapie des Pruritus vulvae.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 50, 1940.

Lauterwein, Carl. «Perorale Progesterontherapie.» Zbl. Gynäk., Jahrg. 64, Nr. 3, 1940.

Ludwig, Fritz. «Die Behandlung der menstruellen Störungen mit Ovarialhormonen.» Schweiz. med. Wschr., Jahrg. 69, Nr. 23, 1939.

Maggi, Nicolò. «Contributo alla conoscenza della gangrena spontanea giovanile. Tentativi di trattamento con gli ormoni sessuali femminili.» Arch. ital. Chir., Vol. 57, No. V–VI, 1939.

Preissecker, Ernst. «Zur peroralen Gelbkörperhormonanwendung.» Wien. med. Wschr., Nr. 5, 1941.

Um die Latenzzeit des Corpus-luteum-Hormons zu verkürzen, zog Wolf (1942) die intravenöse Anwendung von Progesteron (*Lutocyclin* i. v.) bei der Behandlung der drohenden Fehl- und Frühgeburt vor. Von 18 Frauen, bei denen drohender Abort bei lebender Frucht festgestellt wurde, konnten 16 gravid entlassen werden, nachdem sie mit *Lutocyclin* i. v. behandelt worden waren. Die dauernde Ruhigstellung des Uterus bei lebender Frucht konnte in der Regel durch eine einzige intravenöse *Lutocyclin*-Injektion erreicht werden. Die Dosierung richtet sich weitgehend nach der Stärke der Wehen und dem Zeitpunkt der Schwangerschaft. Im 2.–3. Monat kommt man gewöhnlich mit einer Dosierung von 5–10 mg *Lutocyclin* aus. Im 5.–7. Monat hält Wolf jedoch 20–40 mg *Lutocyclin* für angezeigt. Kommt es nach der Einstellung der Wehentätigkeit erneut zu Kontraktionen, so ist die Injektion zu wiederholen. Man kann jedoch auch zugleich *Lutocyclin* intramuskulär injizieren oder peroral zuführen. Bei dieser Verabreichungsweise setzt die Wirkung des *Lutocyclin* dann ein, wenn die der intravenösen Injektion nachläßt.

Therapeutische Anwendung

Saurer, Anita. «Über die Behandlung des Diabetes mellitus mit Keimdrüsenpräparaten.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 51, 1941.

Tscherne, E. «Die Behandlung mit Sexualhormonen und ihre Grundlagen.» Klin. Wschr., Nr. 7, 1939.

Tscherne, Erich. «Zur Beeinflussung des Haarwachstums durch Follikelhormon.» Dtsch. med. Wschr., Nr. 46, 1939.

Wenner, Robert. «Über die Wirkung des Anhydrooxyprogesterons, einer per os wirksamen Verbindung mit Progesteroneigenschaften.» Schweiz. med. Wschr., Jahrg. 70, Nr. 19, 1940.

Wenner, Robert. «Zur Therapie der juvenilen Blutungen.» Schweiz. med. Wschr., Nr. 43, 1941 (Festschrift für Alfred Labhardt).

Wenner, Robert, und *Karl Joël.* «Therapeutische Erfahrungen mit weiblichen Sexualhormonen.» Schweiz. med. Wschr., Jahrg. 69, Nr. 23, 1939.

Wolf, W. «Die Behandlung der drohenden Fehl- und Frühgeburt durch intravenöse Anwendung von Progesteron (Lutocyclin i. v.).» Münch. med. Wschr., 1942.

Zambelli, R. «Osservazioni cliniche sulla inibizione ormonale della secrezione lattea.» Atti Soc. ital. Ostetr., Vol. 36, Suppl. No. 2, 1940.

Verzeichnis der wichtigsten Indikationen

Indikationen	Hormonpräparate
Abort, drohender, habitueller (bei Hypoplasia uteri) (bei Rigidität der Uterusmuskulatur)	 *Ovocyclin* *Lutocyclin*
Addison'sche Krankheit	*Percorten*
Adnexerkrankungen	*Ovocyclin*
Adynamie	*Percorten*
Akne	*Perandren* *Androstina, Ovocyclin*
Amenorrhoe	*Ovocyclin, in schwereren Fällen kombiniert mit Lutocyclin*
Arthrosen bei Keimdrüseninsuffizienz	*Perandren, Ovocyclin*
Aspermie	*Perandren, Androstina*
Asthenie	*Percorten*
Blutungen, juvenile, klimakterische	*Lutocyclin*
Brandwunden	*Percorten*
Coeliakie	*Percorten*
Depressionen bei Keimdrüseninsuffizienz	*Perandren, Androstina* *Ovocyclin*
Diabetes, extrainsulärer, älterer Leute	*Perandren, Ovocyclin*

Indikationen	Hormonpräparate
Diabetes, renaler	*Percorten*
Durchblutungsstörungen	*Perandren, Ovocyclin*
Dysmenorrhoe (bei Hypoplasia uteri) (bei Rigidität der Uterusmuskulatur)	 *Ovocyclin* *Lutocyclin*
Dystrophia adiposogenitalis	*Perandren*
Ejaculatio praecox	*Perandren, Androstina*
Eklampsie	*Percorten*
Ekzeme	*Perandren*
Enuresis nocturna	*Perandren, Androstina*
Erschöpfungszustände	*Percorten, Perandren Androstina*
Eunuchoidismus	*Perandren, Androstina*
Feer'sche Krankheit	*Percorten*
Fettsucht bei Keimdrüseninsuffizienz	*Perandren, Androstina, Ovocyclin*
Gynäkomastie	*Perandren*
Hyperemesis gravidarum	*Percorten*
Hypertonie bei Keimdrüseninsuffizienz	*Perandren*

Indikationen	Hormonpräparate
Hypogenitalismus	*Perandren, Ovocyclin*
Hypomenorrhoe	*Ovocyclin*
Hypoplasia genitalis	*Perandren, Ovocyclin*
Hypotonie	*Percorten*
Impotenz	*Perandren, Androstina*
Infantilismus	*Perandren, Androstina Ovocyclin*
Infektionskrankheiten (zur Hebung der Widerstandsfähigkeit)	*Percorten*
Kachexie	*Percorten*
Klimakterische Beschwerden	*Ovocyclin*
Klimakterium virile	*Perandren, Androstina*
Kraurosis vulvae	*Ovocyclin*
Kryptorchismus	*Perandren*
Lactation, zur Hemmung der	*Ovocyclin*
Magersucht	*Percorten*
Mammae, Unterentwicklung der	*Ovocyclin*
Mammarhagaden	*Ovocyclin*
Mastopathie	*Perandren*

Indikationen	Hormonpräparate
Menorrhagien	*Lutocyclin, Perandren*
Menstruation, Verzögerung der	*Ovocyclin*
Metrorrhagien, hormonal bedingte	*Lutocyclin, Perandren*
Migräne	*Ovocyclin*
Nebennierenrindeninsuffizienz	*Percorten*
Nekrospermie	*Perandren*
Neurasthenie	*Perandren, Androstina*
Neurosen	*Perandren*
Ohrensausen	*Perandren*
Oligomenorrhoe	*Ovocyclin*
Potenzstörungen	*Perandren, Androstina*
Prostatahypertrophie	*Perandren, Androstina*
Pruritus vulvae	*Ovocyclin, Perandren*
Pubertätsakne	*Perandren, Androstina*
Pubertätsblutungen	*Lutocyclin*
Raynaud'sche Krankheit	*Ovocyclin*
Rekonvaleszenz	*Percorten*
Röntgenkater	*Percorten*

Indikationen	Hormonpräparate
Schock, chirurgischer	*Percorten*
Sexualneurosen	*Perandren, Androstina* *Ovocyclin*
Sprue, einheimische	*Percorten*
Sterilität (bei Hypoplasia uteri) (bei Rigidität der Uterusmuskulatur)	 *Ovocyclin* *Lutocyclin*
Uterusblutungen	*Lutocyclin*
Vaginitis	*Ovocyclin*
Verbrennungen	*Percorten*
Vergiftungen	*Percorten*
Wachstumsstörungen	*Perandren, Androstina*
Wunden	*Percorten*

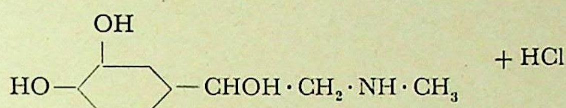
Bei den hier für die Reinhormonpräparate Ovocyclin *und* Lutocyclin *angegebenen Indikationen kommt in zahlreichen Fällen auch die Anwendung der Vollextraktpräparate* Agomensin, Sistomensin *und* Prokliman *in Betracht. Grundsätzlich sind Reinhormone vor allem bei Zyklusstörungen (zur Substitution des Follikelhormons:* Ovocyclin, *zur Substitution des Corpus-luteum-Hormons:* Lutocyclin), *Vollextrakte dagegen vor allem bei Ausfallserscheinungen indiziert (zur Hyperämisierung des weiblichen Genitale:* Agomensin, *bei Ausfallserscheinungen mit Stoffwechselstörungen:* Sistomensin, *bei klimakterischen Beschwerden mit extragenitalen Störungen:* Prokliman).

Adrenalin «Ciba»

Synthetisches Nebennierenmark-Hormon

Zusammensetzung:

Chlorhydrat des 1-o-Dioxyphenyl-äthanol-methylamin



Indikationen:

Zur Herstellung der künstlichen Blutleere,
äußere und innere Blutungen aller Art,
Kollaps, Schock, Herzschwäche,
Bronchialasthma, Heufieber.

Dosierung:

Adrenalin wird meist in 1promilliger Lösung verwendet und zwar lokal und als Zusatz zu Lokalanästhetika in variierenden Mengen je nach Größe der zu behandelnden Stelle, resp. Art des Anästhetikums,
oral (bei Magen- und Darmblutungen) 5–30 Tropfen,
subkutan und intravenös ½–1 ccm, für Dauerinfusionen mit Kochsalzlösung verdünnt,
intrakardial (bei akutem Herzstillstand) ½–1½ ccm,
per Klysma 20–80 Tropfen auf 1–2 l Kochsalzlösung,
für Blasenspülungen 10 Tropfen auf 100 ccm Wasser.

Handelsform:

1promillige Lösung: Gläser mit 10, 20 und 50 ccm.

Agomensin

Ovarialextrakt, wasserlöslich

Zusammensetzung:

Wässeriger Extrakt, der die sämtlichen wasserlöslichen Wirkstoffe des Ovariums enthält.

Indikationen:

Amenorrhoe, Oligo- und Hypomenorrhoe,
Menstruationsverzögerung,
Hypoplasie, Sterilität,
klimakterische Ausfallserscheinungen,
Menstruationspsychosen,
Hyperemesis gravidarum.

Dosierung:

3mal täglich 1–3 Tabletten oder 2–3mal wöchentlich je 1–4 ccm intramuskulär. Bei Amenorrhoe ist ein Erfolg der Behandlung, d. h. der Eintritt der Menstruation, nicht vor 14 Tagen zu erwarten; es ist deshalb stets – und besonders bei Entwicklungsstörungen – eine längere Kur erforderlich.

Handelsformen:

Tabletten: Gläser mit 10, 20 und 100 Stück zu 0,02 g.
Ampullen: Schachteln mit 5, 20 und 100 Stück zu 1 ccm mit 0,04 g.

Androstina

Testes-Vollextrakt

Zusammensetzung:

Biologisch titrierter Vollextrakt aus männlichen Keimdrüsen, der sämtliche Wirkstoffe der Testes enthält, sowohl die wasserlöslichen Substanzen der spermatogenetischen Drüsen, als auch die lipoidlöslichen Hormone der Zwischenzellen. In den Tabletten sind beide Fraktionen vereinigt; für Injektionszwecke stehen sie getrennt in Form von Ampullen A und B zur Verfügung.

Indikationen:

Insuffizienz der männlichen Keimdrüsen,
Potenzstörungen, Ejaculatio praecox,
Infantilismus, endokrine Fettsucht,
Pubertätsakne bei Knaben und Mädchen,
vorzeitiges Altern, Klimakterium virile,
Prostataerkrankungen,
Neurosen und Psychosen sexuellen Ursprungs bei Männern und Frauen.

Dosierung:

Täglich 3mal 1–3 Tabletten mit etwas Wasser während der Mahlzeiten oder täglich 1 Ampulle intraglutäal, abwechselnd 1 Ampulle A und 1 Ampulle B, letztere körperwarm. In schweren Fällen protrahierte, evtl. gleichzeitig orale und parenterale Medikation.

Handelsformen:

Tabletten: Gläser mit 30 und 250 Stück zu 0,075 g Keimdrüsen-Vollextrakt.

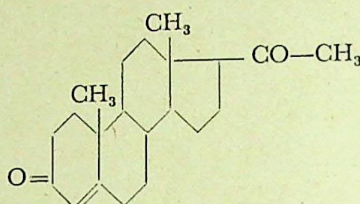
Ampullen: Schachtel mit 6 Ampullen zu 1,5 ccm (3 Ampullen A und 3 Ampullen B).
1 Ampulle A enthält 0,06 g der wasserlöslichen, 1 Ampulle B 0,03 g der lipoidlöslichen Keimdrüsen-Wirkstoffe pro ccm.

Lutocyclin

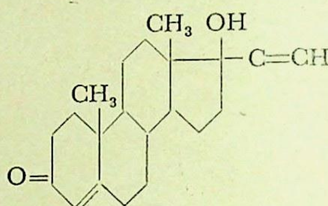
Synthetisches Corpus-luteum-Hormon

Zusammensetzung:

Ampullen: Progesteron



Tabletten: Anhydro-oxy-progesteron



Indikationen und Dosierung:

Metropathia haemorrhagica Menorrhagie	5–10 mg Lutocyclin intramuskulär oder 6 Lutocyclin-Tabletten pro die je nach Schwere des Falles bis zur Stillung der Blutung. Nach 18tägiger Pause empfiehlt sich eine Wiederholung der Behandlung mit 2 mg Lutocyclin intramuskulär oder 4 Tabletten täglich.
Polymenorrhoe Klimakterische Blutungen	2 mg Lutocyclin i. m. oder 3–6 Lutocyclin-Tabletten pro die, während mehrerer Tage vor der zu erwartenden Blutung. Diese Medikation ist mit 18tägiger Pause 2–4mal zu wiederholen.

Dysmenorrhoe	2 mg Lutocyclin i. m. oder 3–6 Lutocyclin-Tabletten pro die, während 2–3 Tagen vor dem Menstruationsbeginn.
Habitueller Abort	2–3 Lutocyclin-Tabletten täglich. Im Zyklus der bis zur Schwangerschaft stattgehabten Menstruation werden an den der Periode entsprechenden Tagen 2 mg Lutocyclin injiziert oder 2–3mal täglich je 1–2 Tabletten verordnet.
Drohender Abort (spontan oder traumatisch)	5–10 mg Lutocyclin i. m. täglich bis zum Aufhören der Blutung und der Wehenschmerzen. Anschließend noch einige Wochen 1–2 Tabletten pro die.
Funktionelle Sterilität	In der 2. Zyklushälfte jeden Tag 1–2 Lutocyclin-Tabletten.
Amenorrhoe Hypomenorrhoe Oligomenorrhoe	In der 1. Zyklushälfte 1–5 mg Ovocyclin P intramuskulär 2–3mal pro Woche oder 3–6 Tabletten Ovocyclin zu 1 mg peroral täglich. Anschließend an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 2–5 mg Lutocyclin i. m. täglich oder 10 Tage lang 4–6 Lutocyclin-Tabletten pro die.

Handelsformen:

Ampullen: Schachteln mit 3 und 15 Stück zu 2 mg Progesteron in 1 ccm öliger Lösung.
Schachteln mit 3 und 15 Stück zu 5 mg Progesteron in 1 ccm öliger Lösung.
Schachteln mit 3 und 15 Stück zu 10 mg Progesteron in 1 ccm öliger Lösung.

Tabletten: Fläschchen mit 10 Stück zu 5 mg Anhydro-oxy-progesteron.
Kurpackung mit 50 Stück zu 5 mg Anhydro-oxy-progesteron.

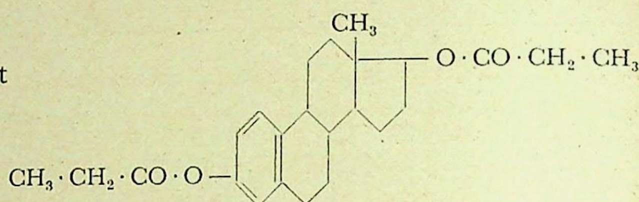
Ovocyclin

Follikelreinhormon

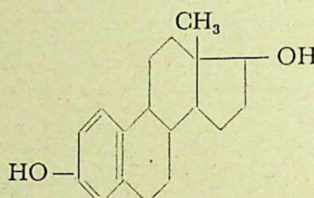
Zusammensetzung:

Die Ampullen enthalten Ovocyclin P (Oestradioldipropionat), die Tabletten Ovocyclin (Oestradiol).

Oestradioldipropionat



Oestradiol



Indikationen:

Menstruationsanomalien, wie Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe, Dysmenorrhoe.
Sekundäre Amenorrhoe.
Primäre Amenorrhoe, vor allem, soweit sie auf Infantilismus und Hypoplasie beruht.
(Bei diesen beiden letzteren Indikationen kann sich eine zeitliche, dem physiologischen Zyklus angepaßte Kombinationsbehandlung von Ovocyclin mit Lutocyclin als erforderlich erweisen.)
Endometritis, Salpingitis, Sterilität.
Ausfallserscheinungen der Ovarialinsuffizienz, besonders im Zusammenhang mit dem natürlichen Klimakterium und der Kastration (Pruritus vulvae, senile Vaginitis, Akne, Haarausfall, Arthrosen, psychische Depressionen, Erregungszustände, periphere Durchblutungsstörungen).
Unterbindung der Laktation.

Dosierung:

1 mg Ovocyclin = 10000 Oestradiol-Einheiten (I. E.),
1 mg Ovocyclin P = 10000 Propionat-Einheiten.

Sekundäre Amenorrhoe, schwere Fälle:

5 mg Ovocyclin P jeden dritten Tag (insgesamt 4–6 Injektionen).

Sekundäre Amenorrhoe, leichtere Fälle:

2–3mal wöchentlich 1 Ampulle zu 1 mg oder täglich 2–3 Tabletten zu 1 mg während der ersten 3 Wochen des errechneten Intermenstruums.

Primäre Amenorrhoe:

Während 20 Tagen 4–6mal 5 mg Ovocyclin P, hierauf während 5 Tagen je 5 mg Lutocyclin zur Auslösung der Blutung.

Hypoplasia uteri, Infantilismus:

Injektionskur mit 2mal 1 mg oder 1mal 5 mg Ovocyclin P pro Woche, während 3–5 Monaten.

Ausfallserscheinungen:

2–4 Tabletten zu 0,1 mg täglich oder 1–2 Injektionen zu 1 mg alle 8 Tage.

Unterbindung der Laktation:

2–4 Ampullen zu 5 mg Ovocyclin P 2–3 Tage lang.

Handelsformen:

Ampullen: Schachteln mit 5 und 25 Stück zu 1 mg Ovocyclin P in 1 ccm öliger Lösung.
Schachteln mit 1, 5 und 25 Stück zu 5 mg Ovocyclin P in 1 ccm öliger Lösung.

Tabletten: Glas mit 30 Stück zu 0,1 mg Ovocyclin,
Glas mit 15 Stück zu 1 mg Ovocyclin.

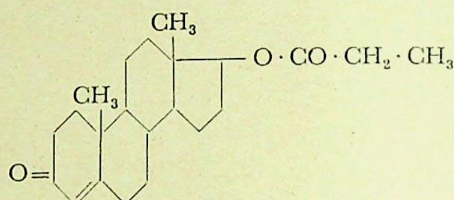
Perandren

Synthetisches Testikel-Hormon

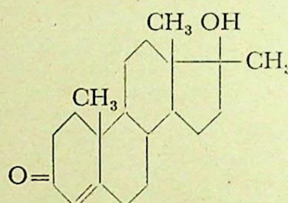
Zusammensetzung:

Die Ampullen enthalten Testosteronpropionat, die Lingual-Tabletten Methyltestosteron, die Salbe und Lösung freies Testosteron.

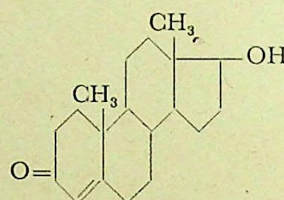
Testosteronpropionat



Methyltestosteron



Testosteron



Indikationen:

Sexuelle Schwächezustände,

Potenzstörungen als Folge endokriner Insuffizienz oder längerer Erkrankungen,

neurasthenische Störungen der Sexualsphäre,

Entwicklungsanomalien, wie Hypogenitalismus, Dystrophia adiposogenitalis, Kryptorchismus, Gynäkomastie,

Nekrospermie und Störungen der Spermatogenese,

Prostatahypertrophie,

Klimakterium virile, Aufbrauchs- und Ausfallserscheinungen, Abgeschlagenheit, Verminderung der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit, vasoneurotische Beschwerden,

Neurosen und Psychosen sexuellen Ursprungs bei Männern und Frauen,

Akne, Ekzeme auf Grund von Ausfallserscheinungen, Pruritus, Mastitis, Mastopathia cystica, Mastalgie, essentielle Dysmenorrhoe.

Dosierung:

1 mg Perandren = 50 internationale Hahnenkamm-Einheiten (I. E.). 2–3mal wöchentlich 1 Ampulle zu 5 mg, 10 mg oder 25 mg Perandren intramuskulär oder 1 Lingual-Tablette zu 5 mg je nach Lage des Falles. Die Dosen können bei Bedarf ohne Bedenken gesteigert werden.
Perandren-Injektionen erzeugen keinerlei Reizerscheinungen, immerhin empfiehlt sich, bei wiederholter Einspritzung die Injektionsstelle zu wechseln.
Von der Salbe werden 1–2mal täglich 2–3 g, von der Lösung 1–2 ccm auf breiter Oberfläche in die Haut, möglichst am Wirkungsort, eingerieben. 1 g Salbe enthält 4 mg Perandren und entspricht einem Salbenstreifen von 5 cm Länge; 1 ccm der Lösung (= 25 Tropfen) enthält 5 mg Perandren.

Handelsformen:

Ampullen: Schachteln mit 4 und 20 Stück zu 5 mg Testosteronpropionat.
Schachteln mit 4 und 20 Stück zu 10 mg Testosteronpropionat.
Schachteln mit 4 und 20 Stück zu 25 mg Testosteronpropionat.

Lingual-Tabletten: Glas mit 30 Stück zu 5 mg Methyltestosteron.

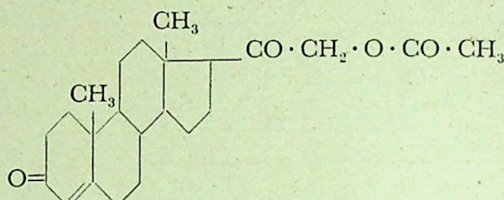
Salbe: Tube zu 25 g mit 100 mg Testosteron. } vorläufig noch nicht lieferbar.
Lösung: Flasche zu 10 ccm mit 50 mg Testosteron. }

Percorten

Synthetisches Nebennierenrinden-Hormon

Zusammensetzung:

Desoxycorticosteron-acetat



Indikationen:
Addison'sche Krankheit,
Hypophysäre Kachexie (Simmonds'sche Krankheit),
schwere akute Infektionskrankheiten, besonders Diphtherie, Typhus, Pneumonie, Grippe u. a., ferner die Nachbehandlung solcher Erkrankungen, Adynamie und Asthenie in der Rekonvaleszenz, sogenannte nichttropische Sprue (Heß-Thaysen'sche Krankheit) und Coeliakie der Kinder (Gee-Herter'sche Krankheit),
konstitutionelle Asthenie und Adynamie, sowie allgemeine Muskelschwäche, Magersucht,
Schwangerschaftstoxikosen, wie Hyperemesis gravidarum und Eklampsie, chirurgischer Schock und Folgezustände nach schweren Operationen, Verletzungen und Verbrennungen, postoperative Magen- und Darmatonien,
schwere chronische Vergiftungen, Strahlenkater.

Dosierung:
Die Dosierung richtet sich nach der Schwere des Falles und dem jeweiligen Erfolg; im allgemeinen beträgt sie 3mal wöchentlich 1 Ampulle zu 5 mg bis 1mal täglich 1 Ampulle zu 10 mg. Weitere Dosissteigerungen können unbedenklich vorgenommen werden. Die Injektionen erfolgen zweckmäßig tief intramuskulär, evtl. nach Anwärmen der öligen Lösung auf Körpertemperatur.

Handelsformen:
Ampullen: Schachteln mit 4 und 20 Stück zu 1 ccm mit 5 mg.
Schachteln mit 4 und 20 Stück zu 1 ccm mit 10 mg.
Lingual-Tabletten: Glas mit 40 Stück zu 1 mg.

Prokliman

Antiklimaktericum

Zusammensetzung:

Prokliman enthält pro Tablette:	0,02	g Ovarialextrakt,
	0,015	g Peristaltin,
	0,0002	g Nitroglycerin,
	0,1	g Amidopyrin,
	0,05	g Coffeino-Natr. salicylic.

Indikationen:

Beschwerden der natürlichen und künstlichen Menopause, wie

Wallungen,	Obstipation,
Hitzegefühl,	Adipositas,
Herzbeschwerden,	Pruritus,
psychische Erregung,	Migräne,
Kopfschmerzen,	Depressionen,
Schlaflosigkeit,	Menorrhagie.

Dosierung:

Bei Beginn der Behandlung 3mal täglich 2 Tabletten, dann allmählich Senkung auf 2mal täglich 2 und 3mal täglich 1 Tablette. Die Tabletten sind unzerkaut in beliebiger Flüssigkeit zu nehmen.

Handelsform:

Tabletten: Gläser mit 24, 40 und 250 Stück.

Sistomensin

Ovarialextrakt, öllöslich

Zusammensetzung:

Lipoidlöslicher Extrakt aus Ovarien, der auf einen gleichmäßigen Oestrongehalt von 10 I.E. pro Tablette resp. pro Ampulle eingestellt ist.

Indikationen:

Pubertäts- und klimakterische Blutungen,
Menorrhagien ohne organische Grundlage,
Metrorrhagien, Metropathien,
funktionelle Dysmenorrhoe,
Hypoplasie des Uterus,
Ausfallserscheinungen,
Laktationsstörungen.

Dosierung:

3mal täglich 1–2 Tabletten per os oder täglich 1–2 ccm tief intramuskulär. Bei Menorrhagie Beginn der Behandlung 2–3 Tage vor dem zu erwartenden Eintritt der Periode. Starke Blutungen erfordern evtl. doppelte Dosen. Die Ampullen sind vor der Injektion auf Körpertemperatur zu erwärmen.

Handelsformen:

Tabletten: Gläser mit 20, 40 und 200 Stück zu 12,5 mg.
Ampullen: Schachteln mit 5, 20 und 100 Stück zu 1 ccm mit 50 mg.

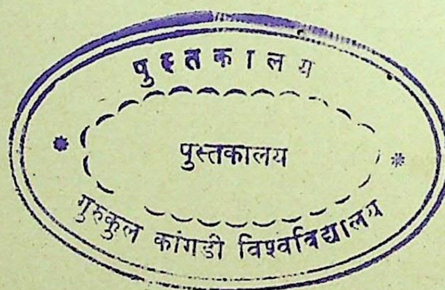
Hormonpräparate der Ciba

Adrenalin «Ciba»	*Synthetisches Nebennierenmark-Hormon*
Agomensin	*Ovarialextrakt, wasserlöslich*
Androstina	*Testes-Vollextrakt*
Lutocyclin	*Synthetisches Corpus-luteum-Hormon*
Ovocyclin	*Follikelreinhormon*
Perandren	*Synthetisches Testikel-Hormon*
Percortèn	*Synthetisches Nebennierenrinden-Hormon*
Prokliman	*Antiklimaktericum*
Sistomensin	*Ovarialextrakt, öllöslich*

*L*iteratur über therapeutische Erfahrungen mit den in dieser Broschüre erwähnten Ciba-Präparaten stellen wir gerne zur Verfügung.

Wissenschaftliche Abteilung
der Ciba A.-G. Berlin-Wilmersdorf

248







Ciba Aktiengesellschaft Berlin-Wilmersdorf